FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE N° 906

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Simone SIMON - ALBERT

Née le 2 Avril 1931, à ANGERS (Maine-&-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MENO-METRORRAGIES FONCTIONNELLES DE LA PRÉ-MENOPAUSE, LEUR TRAITEMENT PAR DEUX 19-NOR-STEROIDES PROGESTATIFS LA METHYLOESTRENOLONE ET LE NORETHYLNODREL

Président : Monsieur FUNCK-BRENTANO (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°
1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Simone SIMON-ALBERT

Née le 2 Avril 1931 à ANGERS
(Maine-et-Loire)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MENO-METRORRAGIES FONCTIONNELLES DE LA PRE-MENOPAUSE

LEUR TRAITEMENT PAR DEUX 19-NOR-STEROIDES PROGESTATIFS

LA METHYLOESTRENOLONE ET LE NORETHYLNODREL

-:-:-

Président : Monsieur FUNCK-BRENTANO (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE
2e ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JCANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L) BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	DOGNON (A) DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie medicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		F. de GAUDART d'ALLAINES

	MM.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales (Boucicaut	LENEGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON(L)
(Cochin	BROUET (G)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M)
(Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) GOUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS(Mlle P) pr.s.ch. ABELANET (R) BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU Et.m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	BESANCON (F) CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)

MM.

Médecine légale	DEROBERT (L)pr.s.ch. FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Parasitologie	GOLVAN (Y) LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) (Cl.de)GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale	NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK(J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J)
Physique médicale	CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT (Mme A.)m.c.agr. GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEREYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P) AMELINE (A) pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE — BOLTANSKI (E), LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Mari,

A mes Filles.

A mon Père,

Dont la vie m'est un exemple.

A ma Mère,

Je ne saurais jamais assez les remercier de tant de sacrifices et d'une si constante tendresse.

A Monsieur le Docteur SIMON,

Ex-Chef de Laboratoire de la Faculté de Nancy,

Mon Beau-Père,

A la mémoire de ma Belle-Mère,

A mon Beau-Frère,

Qui m'a toujours guidée comme un père,

Qu'il trouve ici l'expression de ma filiale affection.

A ma Soeur,

A tous les Miens,

A tous les vrais Amis.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur P. FUNCK-BRENTANO,

Professeur de Clinique Gynécologique à la Faculté de Médecine de Paris, (Hôpital Broca),
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a prodigué.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur A.J. BRET,

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris,
Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique
de l'Hôpital Intercommunal de Creteil,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail.

Qui nous a accueillie dans son service. Nous lui devons les bases de nos connaissances dans notre spécialité.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A nos Maîtres,

Monsieur le Professeur Agrégé H.G. ROBERT,

Assistant à l'Hôpital Broca,

Monsieur le Docteur A. NETTER,

Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service à l'Hôpital Necker,

Monsieur le Docteur Ch. FRAIN,

Electro-radiologiste des Hôpitaux,
Chef de Service à l'Hôpital Laënnec,

En témoignage de notre
gratitude.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur M. BARDIAUX,

Gynécologue-Accoucheur de l'Hôpital d'Aulnay sous Bois,

A qui nous devons, outre son enseignement une reconnaissance profonde pour ses conseils éclairés et ses soins.

A Monsieur le Docteur Y. HELIE,

Assistant d'Electro-radiologie des Hôpitaux de Paris,

A Monsieur le Docteur R. LEGROS,

Gynécologue-Accoucheur Adjoint de l'Hôpital de Créteil,

En remerciement du précieux enseignement qu'ils nous ont donné.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MENO-METRORRAGIES FONCTIONNELLES DE LA PRE-MENOPAUSE

LEUR TRAITEMENT PAR DEUX 19-NOR-STEROIDES PROGESTATIFS

LA METHYLOESTRENOLONE ET LE NORETHYLNODREL

-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Les méno-métrorragies chez les femmes de la quarantaine représentent une part importante des consultations de gynécologie. Si les problèmes diagnostiques qu'elles posent sont souvent délicats, les problemes thérapeutiques le sont plus encore.

La multiplicité des traitements proposés illustre à l'évidence leur relative inefficacité. Parfois même, on en venait à l'hystérectomie, indispensable certes, mais regrettable puisqu'acte chirurgical mutilant.

LES PROGESTATIFS DE SYNTHESE apportent un moyen de contrôle physiologique de ces hémorragies. En effet, ils viennent compenser le déficit endocrinien causal et de ce fait corrigent le trouble de carence au niveau du récepteur anarchiquement stimulé. Leur administration prolongée évite la récidive, pierre d'achoppement des autres thérapeutiques médicales jusque là préconisées.

En outre, ils conduisent progressivement vers la quiétude totale des ovaires en voie de régression fonctionnelle ; ils aplanissent les difficultés pour le franchissement du cap des désordres endocrino-métaboliques de la ménopause.

Nous devons à l'obligeance de notre Maître, le Docteur BRET, Chef de service à la Maternité de l'Hôpital Intercommunal de Créteil, d'avoir pu apporter, nous-même une contribution clinique expérimentale dans ce domaine. Nous tenons à le remercier ici des documents et des observations qu'il a bien voulu mettre à notre disposition : ils sont le fruit du travail d'une équipe hospitalière qu'il a su rendre homogène et au sein de laquelle il nous a fait l'honneur de nous admettre.

Dans cette étude, nous envisagerons d'abord, en un premier chapitre, le problème des ménométrorragies pré-ménopausiques à la lumière d'un bilan complet, clinique et para-clinique. De ce bilan découle la physiopathologie du trouble, telle qu'elle est envisagée actuellement. Elle sert de point de départ aux nouvelles orientations thérapeutiques.

Un deuxième chapitre sera consacré au rappel des traitements proposés et employés jusqu'alors.

Dans un troisième chapitre, nous aborderons l'étude des progestatifs de synthèse vus sous l'angle général : nomenclature, étude clinique et physiologique, action pharmacodynamique.

Enfin, dans un quatrième chapitre, nous verrons l'emploi, dans la pratique courante d'un service hospitalier, de ces nouveaux stéroïdes, appliqués aux cas précis qui nous occupent, les méno-métrorragies de la préménopause.

-:-

CHAPITRE I

-:-

LES MENO-METRORRAGIES FONCTIONNELLES DE LA PRE-MENOPAUSE

-:-

CADRE DU SUJET

Il convient de déterminer d'emblée ce que nous entendons exactement sous ce titre, quelles sont les limites précises de notre sujet.

La pré-ménopause, sa définition

On a coutume de comprendre sous le vocable de "ménopause" l'arrêt définitif de l'hémorragie utérine périodique, l'arrêt des "règles". En fait, à l'instar de la puberté dont elle est l'image renversée, la ménopause est une phase de la vie qui s'étale sur plusieurs années. La ménopause normale, spontanée, peut être considérée comme un fait ovarien : de toute façon, quel qu'en soit le "primum movens", elle représente le passage progressif de l'ovaire, d'un état pleinement fonctionnel (fonction gamétogène et fonction endocrine) à un état de quiescence totale, irréversible à la longue.

De même que les premières règles ne sont que la traduction d'un moment de l'évolution pubertaire, l'arrêt du flux périodique n'est qu'un moment de l'évolution ménopausique : conséquence visible d'un phénomène causal invisible.

La "pre-ménopause" devient alors une période facile à cerner, elle va des premières modifications ovariennes jusqu'à ce moment de l'évolution marquée par la disparition définitive des règles qui correspond à un stade déterminé de l'involution ovarienne.

En pratique, sous nos climats, la majorité des femmes cesse d'être réglée après quarante cinq ans et avant cinquante. La régression gonadique débute longtemps auparavant, comme en témoigne la fertilité décroissante bien mise en évidence par de nombreuses statistiques.

Mais c'est à la quarantaine que l'abandon progressif par l'ovaire de ses différentes fonctions, entraîne, par le jeu des corrélations endocriniennes, des retentissements multiples : troubles de productions des hormones stimulatrices, perturbations au niveau des récepteurs, l'ensemble participant d'ailleurs au processus général de vieillissement.

La période pré-ménopausique, à sa phase terminale sera donc souvent riche en symptômes pathologiques au premier rang desquels s'inscrivent les hémorragies d'origine utérine.

Les hémorragies utérines fonctionnelles

Evolution des idées à ce sujet

La notion d'hémorragie liée à la "fonction" même de l'utérus est très ancienne. Elle fut en particulier évoquée avec beaucoup de clairvoyance dans les descriptions de ROBERT en 1846 et de NELATON en 1853. Rejetée en bloc, lors des premières études anatomo-pathologiques sérieuses et de l'essor de la chirurgie gynécologique, elle ne réapparaîtra qu'en no-

tre XXe siècle lorsque les progrès de la physiologie et de l'endocrinologie auront permis de faire l'exploration à peu près complète de la fonction ovarienne et de la répercussion sur les récepteurs des hormones produites par les gonades.

Sans avoir la prétention de faire une reconstitution historique complète mais fastidieuse citons cependant quelques étapes marquantes de l'évolution des idées.

En 1907, HITSCHMAN et ADLET établissent la corrélation entre le cycle de l'endomètre et l'action de l'ovaire.

SCHROËDER reprend l'étude de ce cycle (1913) et décrit la "métropathie hémorragique" (1919 publication complète). La lésion d'hyperplasie glandulo-kystique a gardé le nom de Maladie de Schroëder ; mais son inventeur avait vu beaucoup plus loin que ce syndrome restreint.

La connaissance et la synthèse des hormones ovariennes sont marquées par quelques dates qu'il est toujours intéressant de rappeler.

1923 : ALLEN et DOISY montrent qu'un extrait ovarien peut provoquer l'oestrus vaginal chez la Souris : COURRIER caractérise et nomme la Folliculine ; 1929-1930 : DOISY, d'une part, BUTENANDT de l'autre, realisent la synthèse de cette substance.

1909 : BOUIN et ANCEL dans une expérience rigoureuse déterminent l'action progestative sur l'endomètre de substances issues des corps jaunes ovariens ; 1934 : FELS, SHOTTA et RUSCHIG synthétisent la progestérone.

Puis, viennent entre 1930 et 1950 les publications sur la menstruation, reliant ce que l'on sait des actions ovariennes sur l'endomètre et les hémorragies d'origine utérine. Il faut citer là entre bien d'autres les noms de NOVAK, VARANGOT, MORICARD, BARTHELMEZ, MARKEE et DARON, dont les études cliniques ou expérimentales servent de point d'appui à toutes les théories sur l'écoulement sanguin menstruel et ses anomalies. Nous aurons l'occasion d'en reparler.

Ce n'est que plus tard que s'éveille l'intérêt des auteurs pour la question des hémorragies fonctionnelles en tant qu'affection clinique fréquente.

Auparavant, toute hémorragie anormale de provenance génitale était mise sur le compte d'une lésion organique, cancéreuse surtout et la sanction chirurgicale ne se faisait pas attendre. La hantise du cancer, louable en elle-même, a été pour beaucoup dans le discrédit où tombaient les timides essais d'explication et de thérapeutiques tenant compte de l'hormonologie sexuelle. Cette position est encore très vivace puisqu'en 1956 FLUHMANN écrivait encore "la métrorragie d'aujourd'hui est le cancer de demain. Il est douteux qu'aucune thérapeutique hormonale ait jamais sauvé la vie d'une femme présentant une hémorragie utérine importante, mais des tombes ont été ouvertes par suite du retard apporté à reconnaître la véritable cause d'épisodes hémorragiques, cependant que des hormones étaient généralement dispensées".

Il est vrai qu'avec le développement de l'hormonologie, sa vulgarisation et l'engouement qu'elle a suscité, toutes les manifestations pré-ménopausiques à caractère hémorragique ont été mises à l'actif de "troubles

hormonaux" au détriement d'une recherche poussée de lésions organiques.

Quand peut-on parler en fait d'hémorragie fonctionnelle ?

Le diagnostic d'hémorragie utérine fonctionnelle est avant tout un diagnostic d'élimination : il faut, règle essentielle, penser organique avant de conclure "fonctionnel".

Seul, un bilan vraiment complet permet à la fois d'éliminer toutes causes organiques locales et générales et de réunir un faisceau de preuves en faveur de l'origine fonctionnelle du symptôme.

Bien que la première fonction de l'ovaire appelée à disparaître soit la fonction gamétogène, on écartera tout d'abord la possibilité d'une grossesse pathologique.

Fort de quoi l'on pourra poursuivre les investigations à la recherche des causes locales, tumorales ou infectieuses que l'on envisagera en suivant un plan topographique correspondant à l'ordre de tout examen gynécologique : col, corps, annexes ; la crainte majeure est là, comme toujours, l'éventualité d'une affection néoplasique maligne, surtout en raison de l'âge des malades.

Les causes générales ne doivent pas être négligées ; en ce cas d'ailleurs l'hémorragie génitale est rarement isolée.

Arrivé au terme de cet éliminatoire, on pourra dire que l'uterus saigne par perturbation de sa fonction de récepteur et que le trouble causal doit être recherché au niveau de l'effecteur ovarien.

CARACTERES CLINIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES LENO-METRORRAGIES FONCTIONNELLES DE LA PERIODE PRE-MENOPAUSIQUE

On groupera sous cette rubrique, tous les éléments cliniques et para-cliniques recueillis au cours du bilan diagnostique. On y adjoindra un rappel des constatations anatomo-pathologiques faites sur des pièces opératoires.

Le bilan

Il comporte :
un examen clinique et des investigations para-cliniques.

L'examen clinique

1) L'interrogatoire

L'interrogatoire, précis et patient, est la première étape et l'une des plus importante.

I°- En présence d'une femme de la quarantaine qui vient consulter pour un saignement anormal à point de départ génital, il est essentiel d'en noter d'abord la physionomie complète, la chronologie exacte. Il peut s'agir :

- de métrorragies, hémorragies nettement séparées des règles, celles-ci étant tenues pour normales par la patiente.

On en recherchera l'abondance, très variable, l'aspect (fréquence des caillots), le mode d'émission, spontané toujours, capricieux bien souvent ; parfois il s'agit d'un suintement quasi continu, les règles étant alors plus ou moins bien identifiées. Le ca-

ractère accidentel du saignement plaide en faveur de son inorganicité.

- de modifications des règles, dans leur durée, leur fréquence ou leur abondance ; ces perturbations peuvent s'associer chez une même malade.

- il n'est pas rare, et c'est là un fait évocateur, que méno- et métrorragies s'ajoutent entraînant la plus totale anarchie dans le cycle.

- enfin, les hémorragies fonctionnelles de la période pré-ménopausique peuvent se présenter sous la forme d'une spoliation sanguine brutale, importante, véritable urgence. Mais le danger immédiat une fois ecarté, on peut s'attendre à une récidive inéluctable sous l'une ou l'autre des formes décrites.

2°- Le reste de l'interrogatoire apprendra :

- l'échéance probable de l'arrêt définitif du fonctionnement ovarien grâce aux antécédents maternels

- l'histoire personnelle de la patiente

- antécédents généraux dont il ne faut pas négliger la contingence ;
- antécédents gynécologiques, pathologiques, mais surtout physiologiques : il n'est pas rare de mettre en évidence des anomalies d'installation de la puberté, des anomalies du cycle menstruel, souvent d'apparition récentes.

On découvre dans l'anamnèse proche, des périodes d'aménorrhée alternant avec des épisodes hémorragiques. L'absence de règles s'accompagne presque toujours d'une riche symptomatologie évoquant celle de certaines

ménopauses confirmées : bouffées de chaleur, acroparesthésies, algies multiples, angoisse, troubles du sommeil et du caractère etc... Tout cela s'amende en grande partie à la reprise du flux hémorragique quels qu'en soient les caractères.

- antécédents obstétricaux : nous retrouvons dans cette catégorie de consultantes les deux extrêmes de la fertilité : les femmes stériles ou pauci-pares, les grandes multipares.

- les troubles associés : ils sont nombreux et très divers. Ils rappellent ceux que l'on décrit comme faisant partie du syndrome prémenstruel :

- algies pelviennes vagues et algo-ménorrhées récentes ou récemment aggravées

- manifestations mammaires : tension et douleur au niveau des seins

- déséquilibre pondéral rapidement constitué

- troubles caractériels

- exacerbation d'affections pré-existantes telles que asthme, lithiase vésiculaire, maladies vasculaires.

- les thérapeutiques faites au cours des derniers mois. L'utilisation "larga manu" des hormones de tout genre, avec ou sans avis médical, pour les affections les plus diverses, nous oblige à mener une véritable enquête, dans le but de démêler ce qui revient à un déséquilibre hormonal réel et à la prise de médicaments perturbateurs.

II) L'examen clinique

- Minutieux et attentif, il apporte plus d'éléments négatifs que d'arguments constructifs.

I°- On note, bien entendu, le trophisme des organes génitaux externes, la pilosité que l'on trouve souvent normale ; on remarque quelques fois une tendance à l'hypertrichose, une ébauche de répartition masculine des poils.

2°- Au spéculum le col est sain ou tout au moins son état n'explique en rien l'hémorragie. On étudiera la glaire cervicale.

Disons ici l'intérêt d'une colposcopie complémentaire, qui, dans tous les cas apporte une sécurité : on sait combien cette période de la vie génitale est redoutable dans le cycle d'évolution possible des affections cervicales malignes. A plus forte raison, la colposcopie s'impose lorsque le col revêt un aspect un tant soit peu éloigné de la normale.

3°- Le toucher vaginal, complété de l'indispensable palper abdominal, suivi au besoin du toucher rectal doit être fait dans les conditions classiques :

- l'utérus apparaît sensiblement normal nous verrons plus loin les nuances perçues de cette manière.

- les annexes ne sont pas perceptibles

- le pelvis est libre : il n'existe ni masse suspecte, ni empâtement.

III) La courbe méno-thermique

Elle est d'un intérêt capital. Nous devons nous assurer de son établissement correct (prise quotidienne et conforme de la température rectale, le matin au réveil) et encourager les malades à la plus grande pa-

tience à cet égard. Non seulement il faut avoir, pour se faire une opinion valable, la courbe portant sur un temps assez long (plusieurs "cycles" présumés) mais cette même courbe servira à la surveillance lors du traitement et après son arrêt.

En règle, au stade du diagnostic, nous voyons se dessiner une courbe monophasique, la température n'atteint pas 37°, il n'existe plus aucune dénivellation traduisant l'effet hyperthermisant de la progestérone dans l'organisme.

Les examens para-cliniques

I) La partie para-clinique du bilan comprend :

1°- L'évaluation de l'état hormonal

- la biopsie de l'endomètre en est la pièce maîtresse : elle évalue l'existence ou non d'un déséquilibre hormonal au niveau d'un récepteur connu pour la netteté de ses réponses aux incitations ovariennes ; elle renseigne sur l'état anatomo-pathologique du lieu même où se produit l'hémorragie.

- les frottis et les dosages des stéroïdes sexuels et de la FSH dans les urines viennent avec la courbe thermique et l'étude de la glaire cervicale déjà citées, compléter le bilan hormonal.

2°- L'étude de l'état anatomique de l'ensemble de la cavité utérine tapissée de l'endomètre responsable est le fait de l'hystérographie, complément nécessaire.

Tous ces examens prennent leur valeur non pas de façon isolée mais les uns par rapport aux autres ; ils forment un tout indissocia-

ble d'une part en vue d'un diagnostic constructif d'autre part en vue de l'élimination des lésions organiques surtout néoplasiques. C'est d'ailleurs dans un but de dépistage qu'ils ont été entrepris au départ.

II) Rappel de quelques points de technique - Avantages et inconvénients de ces examens Ce que l'on peut attendre des résultats

I°- La biopsie de l'endomètre

- son intérêt est grand

Toujours possible, quelle que soit l'importance de l'hémorragie, elle constitue bien souvent un geste à la fois diagnostique et thérapeutique dans l'immédiat ; nous y reviendrons.

Elle montre l'existence d'un desequilibre endocrinien, "loco dolenti".

- Elle n'a pas échappé à la critique

Sur le plan théorique : deux reproches :

"Il n'y a pas de proportionnalité entre l'intensité de l'excitant et la réaction du récepteur".

"Le test cyto-hormonal fait intervenir la sensibilité du récepteur".

Ces objections tombent d'elles-même puisqu'ici nous cherchons à etablir l'existence d'un déséquilibre et non à chiffrer son intensité, la biopsie n'étant qu'un des éléments d'une exploration complète.

- Sur le plan technique, on reproche au prélèvement biopsique son caractère parcellaire.

- En effet :

- On utilise en général la canule de Novak qui, après aspiration, ramène des fragments intéressants lorsque l'endomètre est abondant et modifié dans sa quasi totalité. Certaines images que l'on avait considérées comme pathologiques sont en fait nées de la distorsion subie par les fragments vivants au cours de la prise par aspiration.

- La curette de Bret permet un râclage méthodique de l'utérus sur ses deux faces et ses deux bords ce qui a l'avantage de donner un prélèvement plus abondant, reflet plus véridique de l'état endométrial.

Cette manière de procéder prend toute sa valeur lorsque la biopsie doit être un geste curatif immédiat. La vieille querelle sur les avantages respectifs du curetage et de la biopsie devient alors caduque : la biopsie à la curette de Bret réalise un prélèvement aussi riche que le curage ou le curetage sous anesthésie et peut être réalisée en consultation, d'emblée au besoin, sans imposer à la malade les risques, les inconvénients et le retard d'une petite intervention. Celà n'entraîne pas un désagrément plus grand pour les patientes qu'un prélèvement à la canule de Novak.

Il va sans dire que, quelle que soit la technique choisie, l'on s'entourera des précautions habituelles, que l'on sera large dans la prescription de medicaments antibiotiques dans les suites du prélèvement.

- Lorsque la biopsie est faite en période hémorragique, il est nécessaire de renouveler le prélèvement en dehors de tout écoulement sanguin.

L'hystérométrie, geste préalable à l'introduction de l'appareil à biopsie, renseigne sur l'état de la cavité utérine : largeur, longueur, direction et souplesse des parois.

2°- Les frottis

Frottis vaginaux

technique simple qui demande toutefois une application rigoureuse, le frottis vaginal est maintenant classique pour le gynécologue.

On est amené à faire :

- un frottis systématique de départ comme chez toute consultante, à moins que l'hémorragie, trop abondante, n'enlève toute possibilité d'examen au cytologiste.

- un frottis tri-hebdomadaire permet d'étudier le cycle de l'épithélium vaginal. Il impose une répétition d'examens souvent mal vue des patientes parce que longue et fastidieuse.

Le frottis a pour lui

- l'avantage de sa simplicité de réalisation pratique ;

- la remarquable sensibilité vis-à-vis de certaines influences hormonales du récepteur vaginal ainsi exploré ;

- l'absence ou l'extrême rareté des troubles de réceptivité au niveau du vagin (PUNDEL 1952).

Il a contre lui :

- cette même sensibilité, arme à double tranchant, qui devient parfois un défaut. (en particulier en cas de thérapeutique in-

tempestive et ... oubliée)

- le fait qu'une modification locale (inflammation ou leucorrhée) brouille la réponse sur le plan hormonal (fausses éosinophilies entre autres)

- le plus grave reproche tient à une très profonde différence entre les critères de l'action oestrogénique qui sont solides et sûrs et ceux de l'action progestative qui ne sont que des à peu près.

En effet, il est bien établi (de nombreuses expériences concordantes en font foi) que les oestrogènes exaltent les propriétés de l'épithélium vaginal : sous leur action il y a une prolifération intense, une différenciation poussée. Les cellules qui desquament alors et que l'on retrouve sur une lame sont des cellules des couches toutes superficielles à maturation complète s'exfoliant facilement une à une d'où l'aspect de cellules dépliées, isolées, au cytoplasme brillant. La progestérone inhiberait la stimulation oestrogénique sur les propriétés épithéliales. On aurait alors sur les lames des cellules des couches plus profondes encore bien engrénées d'où desquamant par paquets, agglutinées, plicaturées. Mais ce n'est pas là un aspect spécifique.

Frottis cervicaux

- aussi courants et aussi simples de technique

- ils sont, ici, relégués au second plan. On leur accorde une très grande place dans le dépistage des dysplasies et des cancers du col.

- Pourtant, leur aspect cyto-hormonal est à noter. Dans les cas qui nous occupent, ils

témoignent parfois d'une activité cytogène incroyable à cet âge, correspondance cytologique de l'image colposcopique décrite plus haut.

Frottis endométriaux

- d'un usage moins répandu,
- on les néglige trop souvent.

- Il convient toutefois de dire que l'aspect des cellules endométriales qui desquament est souvent très évocateur et peut servir de test cyto-hormonal, intégré au reste du bilan.

En outre la cytologie endométriale a montre parfois une sensibilite plus grande que l'anatomo-pathologie pour le dépistage de certains états à la limite de la malignité.

3°- Les dosages hormonaux

Dosages des stéroïdes urinaires

- Nous ne nous étendrons pas ici sur les différentes et combien discutées méthodes de dosages chimiques des stéroïdes urinaires. C'est tout à fait hors de notre propos.

Il ne faut pas oublier, qu'outre les difficultés de technique pure auxquelles ces dosages sont exposés, leurs resultats ne reflètent jamais qu'une partie de l'élimination hormonale, que les stéroïdes dosés proviennent de nombreux tissus endocriniens, qu'enfin toute modification des organes qui transforment (foie en particulier) ou éliminent ces substances peut en faire varier la teneur dans les urines.

- Nous dirons donc que les resultats fournis n'ont qu'une valeur indicative. Ils pren-

nent toute leur importance au sein d'examens concordants.

Seule, la présence de prégnanediol dans les urines a une signification sans ambiguïté; l'existence d'un corps jaune fonctionnel ou de son équivalent placentaire.

Dosage de l'élimination urinaire de la FSH

Il répond aux mêmes critiques et est grevé des mêmes imprécisions d'autant qu'il s'agit non plus d'un dosage chimique mais d'un dosage biologique.

- Là encore c'est à un ensemble de réponses et non à un unique résultat que l'on attachera de la valeur.

Pour en terminer avec les dosages quels qu'ils soient, signalons l'absolue nécessité qu'il y a à faire faire les prélèvements corrects des urines (et c'est difficile !)

- récolte complète des urines des 24 h
- à une date convenable (fixee d'après une courbe thermique valable)

La répétition des dosages serait l'idéal ; on pourrait alors établir un cycle des éliminations hormonales à la manière des cycles de frottis. Malheureusement on se heurte en pratique à trop de difficultés : cela demande aux malades une contrainte importante, surtout dans un milieu où les femmes travaillent, la charge financière est lourde, les laboratoires capables de donner des résultats valables sont peu nombreux et surchargés de travail.

4°- Les examens radiographiques

L'hystéro-salpingographie

- les problèmes de technique

- Produits iodés huileux ou hydro-solubles, telle est la querelle technique majeure.

Il est certain que l'image de contraste donnée par les liposolubles est meilleure et plus durable quand il s'agit d'étudier la cavité utérine.

- Seule une série de cliches vraiment complète (y compris profil ou incidences obliques) permet une appréciation correcte en quelque sorte statique et dynamique de l'utérus.

- L'interprétation des résultats

- sera bien évidemment de deux ordres : Y a-t-il ou non l'image d'une lésion organique ? Y a-t-il au niveau de la muqueuse tapissant la cavité des images anormales concernant cette muqueuse ?

- L'hystérographie a besoin pour une juste lecture de s'appuyer sur la clinique. On ne s'attend pas à trouver un utérus identique chez une grande multipare et chez une nullipare.

- L'hémorragie constitue une contre-indication temporaire à l'hystérographie en raison des images trompeuses qu'elle fait naître, en particulier. Il faut donc en arrêter le cours avant d'entreprendre l'examen radiologique. L'emploi simultané d'antibiotiques est une obligation ici peut-être plus impérieuse qu'ailleurs.

La gynécographie n'a pas encore un long passé de résultats à son actif. Alliée ou non à l'hystérosalpingographie, elle est d'un grand intérêt au stade du diagnostic différentiel, permettant de lever une suspicion dans les cas limites.

Résultats du bilan

On distingue, en général, trois types de groupements des résultats.

Nous donnerons à ces tableaux le nom d'états oestrogéniques. Ils ont en commun l'absence de progestérone dans l'organisme.

I - Etat hyperfolliculinique (nous verrons plus loin quel sort nous devons faire à cette appellation)

I°- Les malades de ce groupe présentent l'histoire clinique la plus abondante en détails.

- l'interrogatoire est difficile car le passé gynécologique est chargé.

- Chez ces malades, difficiles à interroger suivant un plan logique, rebelles à l'examen, logorrhéiques et cancérophobes, on note:

- dès l'inspection, l'aspect florissant des organes génitaux externes : la vulve, aux lèvres charnues, paraît oedematiee ; les parois vaginales sont humides brillantes ; le col, truffé d'oeufs de Naboth, est gonflé, hyperhémié, brun-noir après Lugol.

La glaire est abondante, claire ; sa filance est remarquable et elle cristallise en feuilles de fougère à larges cristaux presque visibles à l'oeil nu après dessication.

- Le corps utérin est un peu gros, souvent sensible comme tout le reste du pelvis.

- La courbe thermique est résolument monophasique, en permanence au-dessous de 37°, voire même au-dessous de 36°,5

2°- Les examens complémentaires ne sont pas moins riches d'enseignements.

- La biopsie de l'endomètre ramene de larges fragments.

On trouve à l'examen différents aspects qui correspondent aux descriptions faites après les expériences sur l'action des oestrogènes chez l'animal et chez la femme castrée non hystérectomisée.

A - Les formes mineures de désordre sont très fréquentes.

- Au sein d'un chorion oedématié où l'on peut voir ça et là des mitoses témoignant d'une intense prolifération active

- on trouve des tubes glandulaires nombreux, volumineux certes mais dont la lumière conserve un calibre normal.
A leur niveau trois sortes d'anomalies qui peuvent s'associer :

+ invaginations tubulaires nombreuses, image trop banale pour avoir une grande valeur

+ assises nucléaires multiples, déjà beaucoup plus interessantes ; on voit alors de nombreuses figures de mitose.

+ assises cylindriques multiples, sans désorganisation du conjonctif voisin, sans anomalie nucléaire, l'épithélium gardant son caractère cylindrique ce qui est très important

pour le diagnostic difficile avec les lésions d'adénome malin.

- Les vaisseaux sont nombreux, turgescents ; leurs parois sont épaisses.

Il n'y a dans ces endomètres aucun signe d'activité progestéronique :

pas de dents de scie au niveau des tubes qui restent rectilignes, pas d'épines conjonctives

pas d'activité sécrétoire au niveau des cellules glandulaires

pas d'artérioles spiralées.

B - Les formes majeures réalisent l'hyperplasie endométriale.

Depuis la description princeps de SCHROËDER on a bien des fois remanié et scindé ce chapitre. On a proposé une classification tenant compte des dégrés de dilatation des lumières glandulaires (PUNDEL 1952) (72).

On parle :

d'hyperplasie simple si la lumière des tubes est inférieure à 200 µ.

d'hyperplasie glandulaire micro-kystique si elle est comprise entre 200 µ et 300 µ

d'hyperplasie glandulo-kystique, enfin si elle dépasse 300 µ

Mais la notion de glandes kystiques ne suffit pas à elle seule pour affirmer l'hyperplasie ; en effet, on trouve des glandes semblables dans des endomètres normaux voir même atrophiques. (FALCONE 1946- FLUHMAN 1956). Pour affirmer l'hyperplasie il faut d'autres critères.

- l'hyperplasie glandulaire simple offre des aspects proches et même semblables à ceux décrits plus haut pour les formes mineures ; il s'y adjoint simplement le fait que le plus grand nombre des tubes vus en coupe ont un début de dilatation de leur lumière.

- avec l'hyperplasie micro-kystique et l'hyperplasie glandulo-kystique vraie, nous arrivons aux aspects qualifiés de "Swiss-cheese hyperplasie".

+ en bordure de la lumière dilatée les cellules, volontiers mucicarminophiles, sont aplaties, d'allure quiescente.

+ le stroma est dense, bourré de cellules fibroblastiques ; mais, par endroits, persiste un oedème serré et surtout on constate des suffusions hémorragiques.

+ les vaisseaux ont un endothélium saillant les artérioles droites et raides ont une paroi à deux ou trois couches cellulaires avec une gaine fibro-élastique double de la normale et double du calibre du vaisseau. La lumière est souvent bouchee. Au maximum on voit des images en "bulbe d'oignon" des vaisseaux vus en coupe, entourés comme dans une gangue par une plage fibreuse organisée.

- Les frottis vaginaux nous montrent tous les critères établis d'imprégnation oestrogénique : nous pouvons dire à coup sûr, imprégnation folliculinique normale ou supérieure à la normale et nous pouvons déduire l'absence probable d'imprégnation lutéale.

A - notion qualitative

- l'aspect d'ensemble du frottis est évocateur :

+ c'est un frottis propre, sans polynucléaires, sans mucus (sauf si cliniquement il existe une glaire très abondante), sans germes.

+ les cellules sont isolées, brillantes, lisses, à cytoplasme bien étalé ; une plicature ou son ébauche sont parfois notées mais il n'y a jamais d'agglutination.

+ la maturation cellulaire est très poussée la majorité des cellules vaginales rencontrées appartiennent aux couches les plus superficielles les plus différenciées ; les indices sont élevés, l'indice éosinophilique (maturation cytoplasmique) est égal ou superieur à 50 p.cent, l'indice de karyopycnose (maturation nucléaire) est egal ou supérieur à 60 p.cent.

- persistance de ces différents critères dans le temps : après six jours consécutifs l'on peut dire qu'il y a anomalie.

B - Notion quantitative

- stimulation quantitativement excessive : c'est l'hyperfolliculinie absolue ou hyperfolliculinie d'évolution rapide.

Le diagnostic en est relativement facile : on observe une poussée éosinophilique rapidement constituée, l'indice acidophilique dépasse 70 p.cent et atteint parfois 100 p. cent ; la régression est lente.

Lorsqu'au cours d'un cycle de frottis on trouve une telle poussée on peut s'attendre à trouver au niveau de l'endometre une hyperplasie glandulaire simple.

- Stimulation prolongée c'est l'hyperfolliculinie relative ou de sommation ou encore hyperfolliculinie à évolution lente.

Son diagnostic est beaucoup plus délicat : certes l'indice acidophilique est supérieur à la normale mais il reste toujours inférieur à 70 p.cent ; le fait essentiel est la permanence d'un indice élevé pendant un temps prolongé : plus de six jours consécutifs.

Il peut y avoir une ébauche de cycle mais elle reste discrète ; le taux des indices persiste à un niveau anormalement haut, il n'y a pas de chute vraie.

Cet état correspondrait à un déséquilibre hormonal responsable, au niveau de l'endomètre, de l'hyperplasie glandulo-kystique.

- Les dosages hormonaux

- les dosages chimiques des stéroïdes sexuels dans les urines ne montrent que rarement des taux d'oestrogènes superieurs à la normale. Il est vrai que la persistance d'une élimination à des taux à peu près constants ne peut être mise en évidence étant donné la difficulté de répétition de l'examen.

En tout cas on ne note pas la présence de prégnandiol urinaire ce qui est un signe négatif d'une valeur capitale.

- le dosage de la FSH urinaire n'est guère plus probant ; les résultats montrant un taux très bas, inférieur à 5 U. Souris ne sont pas rares.

- L'hystéro-salpingographie

- Elle montre au niveau de la cavité utérine

+ l'absence d'image lacunaire vraie
+ par contre les contours de l'utérus apparaissent bien souvent modifiés : sur la totalité de l'étendue aspect irrégulier, ondulé, dentelé, frangé avec de multiples incisures en dents de scie.

Parfois on note la présence de petits diverticules communicants avec la cavité utérine. Nous reviendrons plus loin sur ces images particulières car c'est le plus souvent une surprise d'examen, le reste du bilan étant parfaitement normal, négatif.

- Redisons encore que l'hystéro-salpingographie, avec l'aide parfois de la gynécographie, confirme l'absence de tumeur utérine ou surtout ovarienne. Ces dernières, quand elles sont sécrétantes peuvent donner un tableau en tous points semblable à celui que nous avons tracé ici.

En résumé : les récepteurs génitaux chez les malades de ce groupe sont soumis à une action unique des oestrogènes dans des conditions différentes des conditions normales.

II - Etat folliculinique persistant

I°- Ici le tableau clinique est beaucoup moins riche.

- L'examen clinique n'apporte pas grand chose de positif

- L'état trophique des voies génitales basses est satisfaisant.

Seul fait important : quelle que soit la période du cycle à laquelle on examine ces femmes la glaire cervicale est là, présente, parfois abondante, translucide, offrant après dessication les images de cristallisation typiques.

- le corps utérin est normal

- La courbe thermique est là encore monophasique, restant en permanence au-dessous de 37°.

2°- Les examens complémentaires

- la biopsie de l'endomètre : quelle que soit la date du prélèvement par rapport aux règles ou à ce qui les remplace, l'anatomo-pathologiste répond : endomètre en phase folliculinique.

- Le chorion est oedématié.

- Les tubes glandulaires, fournis, sont droits ; les cellules qui les bordent sont gonflées, actives comme le prouvent les nombreuses images de mitoses que l'on observe à leur niveau.

- Les vaisseaux sont bien différenciés.

En somme il s'agit d'un endomètre normal ayant subi l'influence des oestrogenes et uniquement de ceux-ci ; il n'y a pas trace d'une influence progestéronique.

- Les frottis vaginaux, effectués tous les deux jours au cours du cycle montrent :

- Après un aspect de départ parfaitement identique à celui d'une femme normale

- Une absence de poussée éosiniphilique au 14e jour ; les indices acidophiliques et karyopycnotique restent alors inferieurs à la normale.

- Cet état se maintient tel quel pendant toute la deuxième phase : le frottis reste propre, les cellules brillantes et bien étalées sont toujours isolées.

- La baisse des deux indices est lente, parfois incomplète.

- Les dosages hormonaux ne sont que d'un faible secours toujours en l'absence de répétition. Seul fait intéressant : il n'y a pas d'apparition de prégnandiol dans les urines après le 14e jour.

- L'hystérographie elle-même ne garde ici que son rôle d'indice négatif.

En résumé : Tout se réduit à l'absence d'apparition des signes d'imprégnation luréinique au niveau des récepteurs ; les oestrogènes sont seuls en cause au cours du cycle.

III - Les états atrophiques

I°- L'histoire clinique est brève

- Les malades se plaignent ici, plus volontiers de métrorragies anarchiques d'abondance très variable.

La moyenne d'âge dans ce groupe est plus élevée, la proximité de la ménopause plus certaine.

Souvent des bouffées de chaleur, des troubles graves du sommeil ou du caractère se font jour.

- L'examen décelle quelques signes avant coureurs de l'atrophie définitive :

- La pilosité est clairsemée ; les petites et grandes lèvres sont minces, sèches, pâles, la paroi vaginale, également.

Le col, lui aussi est peu coloré surtout après effet de la solution de Lugol.

La glaire est peu abondante, mais parfois l'on peut en prélever assez pour s'apercevoir qu'il persiste une cristallisation caractéristique.

- Le corps utérin est souvent petit et dur.

- La température matinale est sans discontinuer au-dessous de 37°.

2°- Les examens complementaires

- La biopsie de l'endomètre ne ramène que de minimes fragments ; l'examen apprend l'hypoplasie

- Le chorionest dense, fibreux
- Les tubes glandulaires sont rares, rectilignes, offrant en coupe une lumière étroite (inférieure à 70); les cellules de l'épithélium glandulaire sont d'aspect quiescent : fait essentiel pour porter le diagnostic d'hypoplasie on ne voit pas d'image de mitose.

- Les vaisseaux sont tantôt grêles, tantôt épaissis, scléreux.

- Les frottis vaginaux montrent une stimulation folliculinique faible, correspondant exactement à ce que l'on a vu au niveau de l'endomètre (c'est un point tres important pour différencier l'hypoplasie vraie par insuffisance de stimulation et les troubles de réceptivité au niveau de l'endomètre).

Les indices acidophilique et karyopycnotique sont bas d'une façon générale et continue on retrouve parfois une poussée faible vers le milieu du cycle ou présume tel. En fait l'indice de karyopycnose ne dépasse jamais 50 p.cent, l'indice acidophilique atteint rarement 25 p.cent.

- Les dosages hormonaux

  - montrent des phénols bas
  - la FSH peut déjà être augmentée avec un taux voisin de 50 U. Souris par 24 heures.

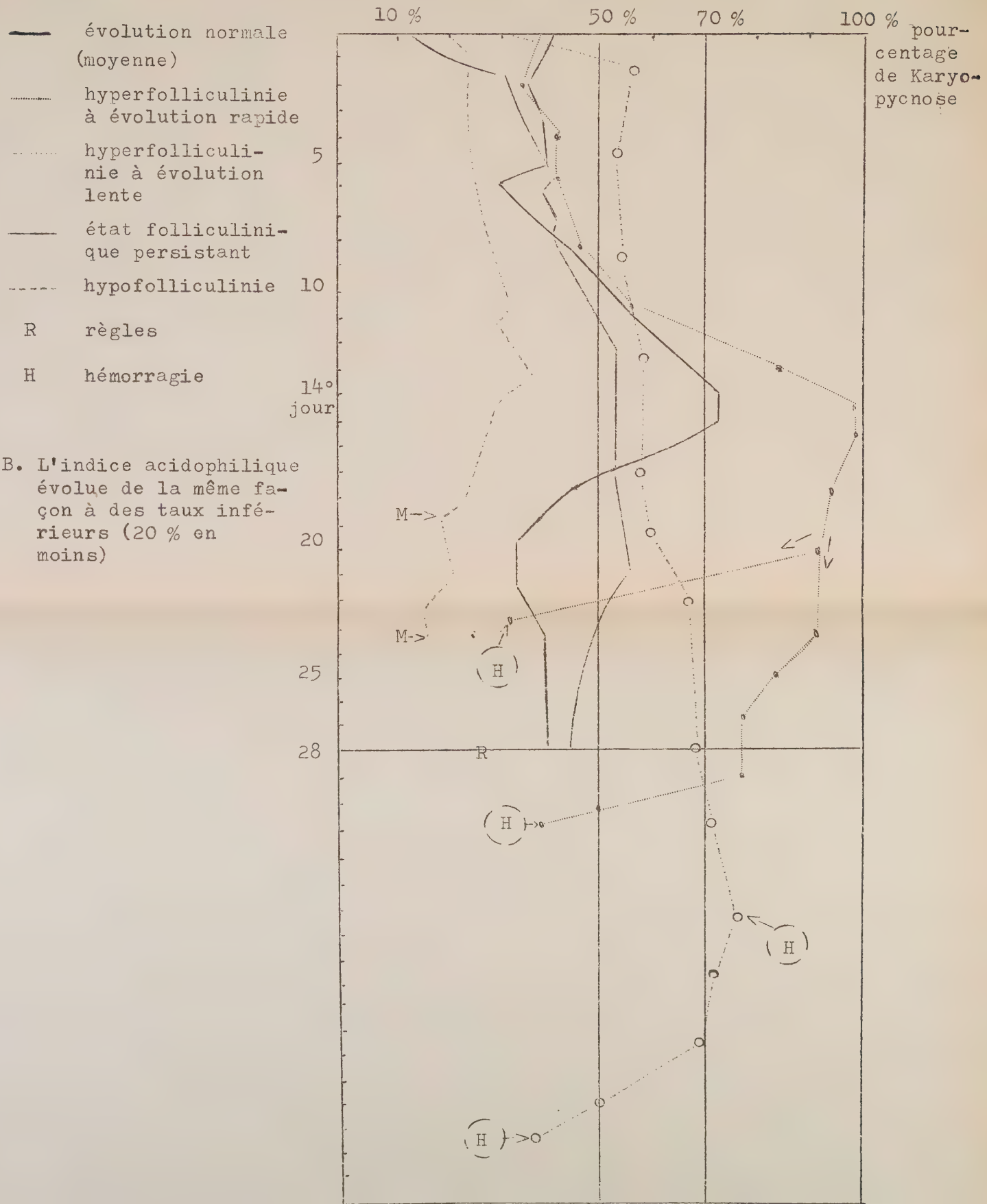
- L'hystérosalpingographie permet seulement l'élimination des lésions organiques.

En résumé : la stimulation ovarienne est profondément touchée ; le déficit hormonal, total en ce qui concerne la progestérone, n'est que partiel pour la production oestrogénique.

Fréquence relative de ces trois groupements : d'après les plus importantes des statistiques, on peut dire que c'est l'hyperplasie qui est le plus souvent rencontrée chez les femmes au voisinage de la ménopause (87-97-101).

Parmi les causes d'hémorragies utérines fonctionnelles elle représente le quart des cas, suivie de près par les états folliculiniques persistants, l'atrophie ne venant à être confirmée que dans de rares cas. Pour le reste il faut avouer notre ignorance ou invoquer un bilan mal établi, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant.

Schémas de l'évolution des indices karyopycnotiques dans les trois groupes de malades envisagés



LES DISCORDANCES

I - Les discordances frottis-biopsie de l'endomètre

I°- On les observe lorsque ces deux examens sont faits au voisinage de la période hémorragique.

- Juste avant l'apparition de l'hemorragie ou pendant son écoulement on peut constater :

- à la biopsie, un état hyperplasique de l'endomètre
- alors que les frottis affirment un taux très bas d'imprégnation folliculinique.

- Par contre au décours de l'hémorragie

- La biopsie montre un endomètre normal en voie de régénération
- Alors que les frottis révèlent une stimulation folliculinique anormalement importante.

2°- En fait il n'y a là que discordances apparentes. Il faut savoir "conduire" un bilan avec patience et méthode et ne pas conclure trop rapidement.

II - Les cas où tout semble normal

I°- On a pu explorer un cycle normal isolé parmi des cycles perturbes : la poursuite de la courbe thermique nous renseignera sur ce fait, permettant au besoin de reprendre le bilan.

2°- C'est dans ces cas en apparence normaux, pour lesquels l'hémorragie reste un moment cryptogénétique que l'hystéro-salpingo-

graphie détient parfois la clé du problème : ce sont les cas de diverticulose utérine dont le diagnostic est bien souvent purement radiologique (9).

"On peut voir au niveau de la paroi utérine des images aberrantes réunies à la cavité par un fin canal ; le siège de ces images est souvent corporéal : sur les bords, au niveau du fond, fréquemment près des cornes utérines. Au niveau du défilé cervical, il n'est pas rare de les constater aussi ... Le volume de ces dilatations n'est jamais considérable ; la projection se fait sous la forme d'un cercle plus ou moins régulier de 4 à 5 mm de diamètre, le canal de drainage habituellement étroit, mesure 1 à 2 mm de diamètre.

Ces dilatations diverticulaires sont rarement uniques : elles donnent parfois des images en dents de peigne, le long des bords ou du fond, alternant avec des inegalités souvent interprétées comme une hyperplasie de la muqueuse endométriale.

Les clichés pris en évacuation montrent le liquide opaque en rétention au niveau de chaque petite logette diverticulaire".

Telle est la description de ces images de diverticules utérins qu'a faite notre Maître le Docteur BRET en 1960 en s'appuyant sur des preuves radiologiques et anatomopathologiques nombreuses. Nous laisserons à plus tard l'étude des pièces opératoires dans ce groupe de cas.

III - Les hyperplasies mixtes que l'on a parfois la surprise de voir apparaître au niveau des fragments endometriaux examinés nous

ramènent à peu de chose près au cas précédent. Il y a eu, au moment ou peu avant le prélèvement un apport fortuit de progestérone sur un endomètre hyperplasié à l'avance par une action oestrogénique déréglée et isolée.

Etude des pièces opératoires

Au temps où toute hémorragie utérine entraînait une sanction chirurgicale, l'étude des pièces opératoires a permis certaines constatations qui ont été d'une grande utilité pour l'individualisation du syndrome "hémorragies fonctionnelles".

Au niveau de l'utérus

On a pu faire la corrélation entre les aspects décrits d'apres les prelevements biopsiques et les aspects d'ensemble des coupes en série des pièces opératoires. Quelques notions sont à retenir de ces confrontations.

1) On a pu scinder les aspects si voisins du cancer endométrial et des hyperplasies : les caractères distinctifs sont d'ordre anatomo-pathologique :

I°- Les mitoses sont toutes normales dans l'hyperplasie ; des mitoses anormales évoquent le cancer.

2°- Le chorion est toujours conservé dans l'hyperplasie.

3°- Enfin dans cette dernière il n'y a jamais d'inclusions cellulaires, glycogène en particulier.

II) On a pu rattacher au groupe des ménométrorragies fonctionnelles des hémorragies survenant chez des femmes porteuses de lésions organiques considérées comme dystrophiques à savoir fibrome ou polypes utérins. En effet dans ces cas c'est l'endomètre, soumis à une stimulation hormonale defectueuse, qui saigne.

III) On a pu reconnaître récemment (1960) l'autonomie de la diverticulose de l'endomètre : les cavités minuscules débouchant dans la grande cavité sont tapissées de muqueuse normale ou identique à celle de cette grande cavité.

IV) On a pu, enfin, éclairer l'étio-pathogénie des phénomènes hémorragiques par l'étude des vaisseaux endométriaux et myométriaux, car en définitive c'est à leur niveau qu'est le trouble.

I°- Les vaisseaux de la couche fonctionnelle de l'endomètre ont été étudiés en détail car visibles sur la simple biopsie ; les examens anatomo-pathologiques des pièces n'ont fait que confirmer les données ainsi acquises.

Il convient de citer dans ce domaine les travaux de MORICARD qui dès 1943 attire l'attention sur les lésions de fibrose vasculaire dans la couche active de l'endomètre.

2°- Par contre, en ce qui concerne les vaisseaux de la couche basale l'étude des pièces d'hystérectomie est irremplaçable.

DUPERROY (16) a décrit plusieurs types artériels pour cette couche basale, types qui correspondent à des phénomènes hémorragiques

soit normaux, soit pathologiques (type II et type III). On constate que les modifications vasculaires dans les cas pathologiques sont assez proches des lésions observées dans la couche fonctionnelle : invasion du tissu musculaire par le conjonctif, désorganisation de ce même tissu musculaire.

Au niveau des ovaires

Un fait essentiel : on ne voit pas à la surface de l'ovaire de corps jaunes récents.

Parfois l'on peut constater :

I) soit un aspect fibreux, ratatiné, ridé des ovaires ; ceci correspondrait aux états d'atrophie, bien souvent.

II) soit, à la coupe de nombreux microkystes dont le diamètre varie entre 0,5 et 2 cm et qui sont des follicules en voie d'évolution anormale.

o°o

PHYSIO-PATHOLOGIE DES MENO-METRORRAGIES LIEES AU DESEQUILIBRE HORMONAL DE LA PRE-MENOPAUSE

L'équilibre hormonal physiologique

Il nous semble nécessaire de rappeler tout d'abord quelques règles bien établies du jeu hormonal au cours du cycle menstruel pour un organisme normal en pleine maturité.

Les corrélations hypophyse-ovaire

Par la voie des centres hypothalamiques l'hypophyse est incitée à sécréter :

D'abord l'hormone folliculo-stimulante qui va induire, au niveau de l'ovaire la croissance de quelques follicules et uniquement cela.

Puis la sécrétion de l'hormone lutéostimulante contrebalance peu à peu celle de la FSH et nous obtenons, en premier lieu, la production d'oestrogènes au niveau des thèques internes des follicules en voie de maturation ; ensuite, pour un rapport précis FSH/LH surviennent les phénomènes ovulatoires, au niveau d'un des follicules (maturation brutale de l'ovule - rupture de l'ovisac et ponte).

La conjonction FSH-LH permet la transformation des cellules de la granulosa en cellules lutéales. Mais c'est l'hormone lutéotrophique qui va assurer le maintien du corps jaune ainsi formé avec sa double sécrétion lutéinique et oestrogénique.

Les corrélations ovaire-hypophyse

Les oestrogènes, par l'intermédiaire d'une série de leurs métabolites (probablement les corps oxydés) ont le monopole de l'action sur la sécrétion hypophysaire de FSH, et sur elle seule : passé un certain taux (seuil d'excitation) les oestrogènes induisent la sécrétion et la libération de la FSH ; pour un taux supérieur (seuil de freination assez proche du précédent) ils ont l'effet inverse.

La progestérone dévie le métabolisme des oestrogènes en les transformant (vraisemblablement au niveau même des récepteurs) en oestriol beaucoup moins actif et sans effet hypothalamo-hypophysotrope.

Les corrélations ovaire-récepteur

Il y a entre les deux séries d'hormones ovariennes à la fois synergie (action se complétant dans le temps) et antagonisme (actions simultanées).

Au niveau de l'endomètre

I) Les oestrogènes ont une action trophique
prolifération active des tubes glandulaires
oedème lâche du chorion
croissance des vaisseaux

II) La progestérone, survenant apres préparation de la muqueuse par les oestrogènes induit la différenciation de l'endomètre qui entre en phase sécrétoire.

I°- C'est, très vite, la charge glycogénique massive au niveau des cellules glandulaires.

2°- Puis apparaissent

- dans le chorion, les épines conjonctives qui vont s'enfoncer comme des coins dans la paroi des tubes glandulaires dilatés.

- les tubes prennent ainsi l'aspect en "dents de scie". Les cellules sécrétent puis excrétent glycogène et secondairement mucus.

- Les artérioles se pelotonnent : aspect d'artères spiralées.

o

Le déséquilibre hormonal de la quarantaine

Responsabilité des phénomènes ménopausiques

Deux théories principales s'affrontent à ce sujet :

I) Pour les uns (BECLERE et SIMONNET) c'est l'ovaire qui est responsable par une diminution de sa réceptivité aux incitations hormonales hypophysaires.

I°- En effet :

- les maturations folliculaires sont en premier lieu incomplètes ; il n'y a plus qu'accessoirement ovulation, donc plus de corps jaunes. Puis, les maturations cessent totalement.

- A cette inexcitabilité croissante de l'ovaire répond un dérèglement de la stimulation hypophysaire, responsable en retour d'une hyperfolliculinie transitoire au niveau des follicules perturbés.

2°- A l'encontre de cette theorie l'on peut dire que :

- l'inexcitabilité de l'ovaire ne semble que très tardivement définitive

- qu'on conçoit mal un ovaire peu réceptif répondant par une hyperproduction d'hormone à une stimulation hypophysaire même anormalement intense.

II) Pour d'autres, reprenant la théorie ancienne de ZONDECK et ASCHHEIM (1926) c'est un déreglement hypophysaire qui est primitivement responsable alors que la réserve des follicules ovariens actifs est très ri-

che et que l'ovaire est capable de répondre à n'importe quelle stimulation.

I°- On distingue alors dans la période ménopausique trois phases :

- phase hyperhormonale
- phase oligofolliculinique : la stimulation hypophysaire étant trop faible, les maturations folliculaires cessent totalement, sans qu'il y ait toutefois arrêt complet du fonctionnement ovarien. C'est à cette période que les règles disparaissent définitivement.
- Enfin, phase hyperprolanurique, pendant laquelle le déséquilibre gagne les hormones stimulatrices des autres endocrines.

2°- En fait,

- si les deux dernières phases decrites correspondent à une réalité couramment observée, la phase hyperhormonale est beaucoup plus controversée.

- or, c'est précisément des notions solides sur cette phase qu'il nous faut.

Les études d'actualité sur le centre sexuel diencéphalique ont suggéré une interprétation des faits qui ménage la part de l'une et de l'autre des théories.

On a découvert, au niveau du diencéphale des centres de commande de la sécrétion hypophysaire gonadotrope : l'un, dans l'hypothalamus antérieur, est inhibiteur de la sécrétion de FSH ; on trouve un second centre, moteur, dans l'éminence médiane ; pour LH, un seul centre connu, c'est le centre stimulant situé dans l'éminence médiane également.

I) On peut, pour reprendre l'expression déjà employée au début de notre exposé, faire de la ménopause l'image renversée de la puberté.

I°- La puberté

- serait due à un vieillissement du centre inhibiteur jusque là prépondérant, ou bien encore serait le résultat d'un mûrissement progressif des centres moteurs de l'éminence médiane.

- Peu à peu, quoiqu'il en soit, l'action du centre inhibiteur s'efface et le niveau fonctionnel de l'ante-hypophyse croît (c'est ce que l'on observe de façon accélérée et brutale dans les cas de puberte précoce, par tumeur du voisinage, par exemple).

Or, la sécrétion hypophysaire qui apparaît en premier est la sécrétion folliculo-stimulante ; plus tardives et d'instauration plus difficiles sont les sécrétions lutéinisantes et lutéotrophiques.

2°- Supposons un vieillissement progressif des centres stimulants

- nous pouvons imaginer la disparition des sécrétions gonadotropes dans un ordre inverse de leur apparition, le centre mature en dernier étant le plus fragile.

- Ainsi, nous aurions d'abord la disparition de LT, donc, les corps jaunes ovariens ne seraient plus maintenus fonctionnels : c'est le cas de cycle à bref plateau lutéal, à imprégnation lutéinique courte et incomplète.

- Puis, la sécrétion de LH diminue à son tour de façon telle qu'il n'y a plus le rap-

port voulu FSH/LH, donc plus d'ovulation, plus de corps jaunes : ce sont les cycles aluteaux d'une si grande frequence.

- A un stade plus avancé, la production de LH devient infime, juste suffisante pour déclencher la sécrétion d'oestrogènes en quantité suffisante pour exciter la libération de FSH : c'est la phase oligofolliculinique.

- Enfin, la sécrétion de FSH est touchée à la fois par cause diencephalique et par épuisement de son excitant physiologique oestrogénique dont le taux s'annule.

II) En fait, ce phénomène de vieillissement des centres diencéphalo-hypophysaires n'est pas isolé : il s'intègre au sein d'une évolution générale vers la sénescence qui débute très tôt.

I°- L'ovaire, en effet, évolue vers la quiescence du fait d'une commande hypophysaire perturbée comme du fait d'une involution propre et de l'épuisement rapide de son capital de follicules, menes de façon accélérée vers l'atresie par une stimulation aberrante.

2°- Les récepteurs, endomètre compris, sont atteints de même manière.

C'est du décalage dans ces différents processus involutifs au niveau d'organes interdépendants que naissent les troubles ; on peut prétendre qu'une sénescence harmonieusement réalisée restera asymptomatique.

III) Le fait marquant, primordial, dans le temps et dans les consequences, reste de toutes façons L'ABSENCE DE CORPS JAUNES, L'ABSENCE

D'EFFET LUTEAL DANS LA DEUXIEME MOITIE DU CYCLE. A partir de là, tout s'intrique et s'enchaîne, le dérèglement d'une hypophyse sénescente, l'épuisement ovarien, les réponses anormales de récepteurs malmenés.

Intégration de nos trois groupements d'anomalies dans le cadre de ces désordres.

Les états qualifiés d'"hyperfolliculiniques" recouvrent en réalité des faits bien différents.

I) Hyperfolliculinie vraie

I°- Elle peut dépendre d'une anomalie de production dans les cas où le taux de LH est encore assez élevé bien que n'atteignant pas la cote nécessaire au rapport FSH/LH de l'ovulation.

Ici, selon les sujets, sous une incitation élevée de FSH de nombreux follicules vont se développer.

- L'intervention de LH va les faire s'hypertrophier et la sécrétion oestrogenique au niveau des thèques retentira sur les recepteurs anormalement sollicités. C'est l'hyperfolliculinie à évolution rapide.

- Non freinée par la production d'hormone progestative, les thèques des follicules ont une activité sécrétoire prolongée. C'est l'hyperfolliculinie à évolution lente.

2°- Mais cette hyperfolliculinie ne serait pas nette dans bien des cas s'il ne s'ajoutait pas au trouble de production un trouble de l'élimination : c'est le problème constant

des dosages hormonaux normaux qui contrastent avec le reste d'un bilan inclinant vers l'hyperoestrogénie.

Les émonctoires, le foie, lieu du métabolisme des oestrogènes, les récepteurs eux-mêmes peuvent être léses, voire touchés par le processus de vieillissement cité plus haut.

II) Hyperfolliculinie relative sûrement plus fréquente

I°- Elle est tout simplement due à l'absence de progestérone. Nous avons évoqué le frein ovaro-ovarien constitué par cette hormone. Il y a au niveau des récepteurs un effet de compensation analogue.

2°- Une autre relation hormonale importante est constituée par le rapport androgènes/oestrogènes. Il est prouvé qu'en cette première phase de déséquilibre, le manque dans les sécrétions gonadotropes, l'exclusivité de la sécrétion FSH, entraînent une baisse de sécrétion des autres stimulines hypophysaires et une dépression des glandes cibles (du moins pour un temps) y compris de la surrénale. La production d'androgènes est donc réduite et le rapport A/F diminue.

Il y a donc bien plus qu'un trouble d'hyperproduction d'hormones oestrogéniques, une anomalie du rythme de cette production, d'un déséquilibre dans le temps.

III) Les fausses hyperfolliculinies vont peut-être recevoir sous peu une explication logique.

I°- Nous comprenons sous ce terme les états d'hyperplasie "de type folliculinique", isolés, de l'endomètre qui ne sont pas si rares avant la ménopause. Le reste du bilan montre alors une production oestrogénique normale ou même faible. On a évoqué, pour expliquer cette contradiction une sensibilité accrue de l'endomètre, bien difficile à concevoir quand on se place dans la perspective d'une involution globale à peu près synchrone de l'organisme.

2°- MAROUDIS, d'Athènes vient de démontrer expérimentalement l'action hyperplasiante directe de la FSH sur l'endomètre de la Lapine récemment castrée. On peut voir là une étiologie pleine d'intérêt pour les images endométriales anormales de la période dite "oligo-folliculinique" (54).

Les états folliculiniques persistants découlent exactement du même processus.

Mais là, soit que la baisse de LH soit plus marquée soit que l'élimination des oestrogènes se fasse dans d'excellentes conditions, soit que nous ayons un rapport A/F conservé, soit enfin que l'utérus soit peu réceptif, nous n'avons aucun effet périphérique nocif, l'action folliculinique est isolée mais normale.

Les états d'atrophie parlent d'eux-même.

o

Les méno-métrorragies

Une brève étude des phénomènes menstruels servira de base à notre essai physio-pathologique.

Les phénomènes locaux

I) Ils ont fait l'objet de nombreuses études expérimentales ; chez certaines femelles de primates de l'Ancien-Monde les phénomènes endométriaux sont tout à fait comparables à ceux qui se déroulent chez la femme.
Nous citerons les travaux décisifs :

I°- de BARTHELMEZ
2°- de DARON, qui étudia les vaisseaux de la couche fonctionnelle de l'endomètre après imprégnation argentique
3°- de MARKEE enfin, qui suivit d'heure en heure l'évolution d'un greffon vivant d'endomètre implanté dans la chambre antérieure de l'oeil de la Guenon.

II) Le déroulement des faits est le suivant

I°- Il existe tout d'abord une vaso-constriction artérielle au niveau de la couche fonctionnelle qui est immédiatement suivie d'ischémie, tandis que le sinus veineux en superficie sont le siège d'une stase importante. Cela entraîne l'infarcissement des tissus, puis, leur nécrose.

2°- Secondairement, il se produit une vasodilatation non moins brutale des artérioles, les sinus veineux béants, sont ouverts sur la cavité. Les tissus morts sont éliminés.

Déterminisme hormonal

I) Dans un cycle normal : la progestérone a modifié dans le sens "pro-gestatif" des structures édifiées par les oestrogènes. Lors de la chute brutale du taux des hormones, il se crée un déséquilibre subit entre la croissance tissulaire qui s'arrête, la tonicité qui devient nulle et la circulation

qui reste inchangée, l'apport sanguin étant le même. D'autre part il ne faut pas négliger le rôle pharmaco-dynamique des oestrogènes qui entretienne une vaso-dilatation active des artérioles en augmentant la production d'acétyl-choline. Lorsque leur taux s'effondre cet effet s'annule.

Il y a donc à la fois affaissement des tissus et cessation de la vaso-dilatation active d'où asphyxie des tissus, nécrose et vaso-constriction. L'ischémie entraîne la libération d'histamine qui provoque une vaso-dilatation secondaire : les vaisseaux isolés en territoire nécrosé s'ouvrent, le sang coule.

II) Menstruation folliculinique

I°- Sa réalité a été prouvée :

- par les expériences d'Edgar ALLEN chez la femelle de Macaque : nous en rappellerons le schéma.

- chez la femelle castrée au 15e jour (donc en l'absence de formation de corps jaune) les règles surviennent 15 jours après l'intervention.

- chez la femelle castrée en début de cycle, l'injection de folliculine pendant 15 jours permet d'obtenir une menstruation 8 jours après l'arrêt des injections

- si, dans les mêmes conditions d'expérience l'on poursuit les injections de folliculine il n'y a pas d'hémorragie.

Il s'agit donc en cas de saignement d'une hémorragie en relation avec l'arrêt de l'imprégnation folliculinique, d'une hémorragie folliculino-prive.

Ces résultats primordiaux sont complétés par diverses notions :

- notion de seuil inférieur : au-dessous d'une certaine dose de folliculine injectée, on n'obtient pas d'hémorragie de privation, à l'arrêt du traitement, quelqu'en ait été la durée.

- notion de temps d'action : passé le taux liminaire d'action on obtient toujours l'hémorragie de privation à l'arrêt des injections quelqu'en ait été la durée.

- notion de surcharge : mpour des doses massives l'hémorragie survient en cours de traitement.

- enfin, fait essentiel, l'adjonction de progestérone retarde l'apparition de l'hémorragie de privation.

- Des résultats comparables ont été obtenus, par MORICARD, chez la femme castrée, par emploi de benzoate d'oestradiol.

2°- On peut tirer de ces expériences les conclusions suivantes : les phénomènes menstruels sont sous la dépendance de la chute du taux des oestrogènes. Les conséquences de cette baisse hormonale ne sont pleines et entières qu'en cas de chute du taux de progestérone. Cette dernière hormone n'a, somme toute qu'un rôle de frein dans le déterminisme de la menstruation.

L'arrêt de la menstruation

I) Il est dû :

I°- à des phénomènes endométriaux, principalement les tissus nécroses ayant été élimi-

nés, l'hémorragie se tarit et, à partir des culs-de-sac glandulaires, l'épithélium régénère. La reprise d'un nouveau cycle, un nouvel apport d'oestrogènes, favorisent cette régénération.

2°- accessoirement, il s'ajoute à cela des phénomènes myométriaux : le sang, d'abord défibriné à son passage parmi les tissus endométriaux, devient après la chute de ces derniers, normalement coagulable. La formation de caillots entraîne des contractions du myomètre, plaçant ainsi de véritables ligatures vivantes sur le trajet des vaisseaux.

II) En cas d'hémorragie de privation oestrogénique expérimentale ces modes d'arrêt de l'hémorragie se retrouvent, tout à fait identiques. MARKEE, en particulier, au cours de ses observations directes, n'a pas remarqué de variation pathologique en ce qui concerne le processus de tarissement de l'écoulement sanguin.

Nous voici donc amenés à nous poser la question : Pourquoi les femmes saignent-elles au cours de la pré-ménopause, de façon anormale, alors que tout porterait à croire qu'il ne s'agit pour elles que de banales hémorragies folliculino-prives ? Plusieurs réponses à cette question.

Les hémorragies anormalement rapprochées

Aucun problème à leur sujet ; il s'agit bien d'hémorragies de privation, banales, rapprochées du fait de l'évolution abortive des follicules ovariens. La chute du taux des oestrogènes survient apres seize ou dix-sept jours d'évolution folliculaire.

Les hémorragies anormalement abondantes

Il s'agit là de l'élimination de structures endométriales, certes édifiées grâce à la seule folliculine, mais de structures anormales. L'épaisseur de l'épithélium et surtout les lésions de fibroses vasculaires expliquent l'intensité des phenomènes hémorragiques.

Les hémorragies anormalement prolongées, les saignements continuels

Plusieurs possibilités dans leur interprétation :

I) Le trouble de croissance de l'endomètre aboutissant à l'hyperplasie peut expliquer la persistance du saignement ; en effet, la desquamation de ces structures anormales sera plus longue que celle de structures normales.

II) Une deuxième possibilité est constituée par une anomalie de régénération : l'épithélium cylindrique est parfois privé de l'action trophique des oestrogènes. C'est le cas notamment lorsque des follicules ovariens persistants ont entraîné d'une part une hyperoestrogénie progressive lente au niveau des récepteurs et d'autre part, du même coup, ont déréglé totalement les relations hypophyse-ovaires ; il n'y a plus alors de relai d'un cycle à l'autre et l'endomètre est incapable, par la seule régénération mécanique d'assurer son hémostase.

III) Une troisième éventualité d'hémorragie prolongée est celle où l'hémorragie se produit à cause d'une imprégnation folliculinique massive au niveau de l'endomètre. L'effet pharmaco-dynamique des oestrogènes est, rappelons-le une vaso-dilatation active

au niveau des artérioles, en cas de surdosage important nous aurons des suffusions hémorragiques dans le chorion et une hémorragie continue.

IV) Enfin, chez ces femmes à psychisme perturbé, craignant des affections diverses au nombre desquelles le cancer a la première place, l'hémorragie est peut-être entretenue par un facteur encéphalo-diencéphalique dont il est bien difficile de faire la preuve mathématiquement. Mais il est de pratique courante de constater combien l'element "confiance" est un adjuvant précieux dans ces cas d'hémorragie prolongée.

EN CONCLUSION : Les hémorragies utérines anormales de la période pré-ménopausique ont une origine commune quel que soit le trouble hormonal secondaire qui leur imprime un caractère particulier : c'est l'absence de corps jaune et par là d'hormone progestative qui est à la base de tout le desequilibre. En compensant ce déficit endocrinien par une thérapeutique progestative substitutive nous avons donc toutes chances de rétablir l'équilibre physiologique de départ et de corriger étape par étape les désordres constatés.

-:-

CHAPITRE II

-:-

TRAITEMENT DES MENO-METRORRAGIES FONCTIONNELLES DE LA PRE-MENOPAUSE

-:-

LES MOYENS PROPOSES

Dans un premier cas il s'agit d'une femme vue en période hémorragique.

Il peut y avoir urgence : tarir à tout prix une hémorragie grave.

C'est, avant tout, le problème de la réparation d'une anémie aiguë, problème de réanimation dont nous n'avons pas, ici, à envisager le détail. Mais nous voudrions insister sur deux points : l'inefficacité habituelle des thérapeutiques à visée coagulante (nous y reviendrons), l'utilité de la transfusion sanguine à la fois réparatrice et hémostatique.

Il faut également arrêter le saignement : on dispose, dans ce but :

I) des myo-constricteurs utérins qui seront les premiers en lice ; dans ces cas il convient de préférer la voie d'administration intra-veineuse, soit directement, soit en perfusion, ou bien encore la voie locale, intra-utérine. On peut employer :

I°- Les extraits de lobe postérieur d'hypophyse

2°- Les dérivés de l'ergot de seigle

- tartrate d'ergotamine (gynergène)
- maléate de méthylergobasine (méthergin)

II) Le curetage en urgence, chez une femme en état de spoliation sanguine grave, est parfois nécessaire mais toujours risqué.

III) De même, l'hystérectomie d'hémostase, sous transfusion est une solution qui s'imposera exceptionnellement, dans ces cas déjà peu frequents d'hémorragie inquiétante d'emblée.

IV) Quant à l'instillation intra-utérine d'une goutte de chlorure de zinc à 30 p.cent c'est un procédé qui n'a plus cours.

Même lorsqu'il n'y a pas urgence, on est amené à obtenir l'arrêt rapide d'un saignement de moyenne intensité.

I) C'est précisément à propos de cas semblables qu'on a vu se développer toute une série d'essais thérapeutiques à visée anti-hémorragique à la fois locale et générale.

I°- Rien que la liste des médicaments proposée dans ce but est évocatrice : cela va

- des sérums d'animaux en état d'anaphylaxie, du sérum de Cheval en voie de régénération et du venin de Crapaud

- aux médications à visée coagulante, adrénochrome, extraits de plaquettes, thrombase, thromboplastine, vitamine K intra-veineuse, calcium, anti-héparines des Américains (sulfate de protamine ou Bleu de Toluidine)

- en passant par un traitement qui nous vient

de TROUSSEAU, le peroxyde de fer ou Safran de Mars.

Redisons l'habituelle inefficacité de ces médications dans les hémorragies utérines pour lesquelles en général on ne peut guère déceler de troubles de la coagulation. On peut cependant s'aider de ces thérapeutiques mais on doit laisser la priorité aux myo-constricteurs.

2°- Les myo-constricteurs utérins, mettant en jeu la contraction utérine et réalisant ainsi les "ligatures vivants" si souvent citées, ont ici toutes chances de réussir. On pourra renoncer à la post-hypophyse, au besoin après une injection de départ de 5 U, très efficace, au profit des dérivés de l'ergot de seigle, de maniement plus facile, actifs per os.

II) Le curetage de la muqueuse utérine reprend ici tous ses droits et l'on peut être sûr de sa valeur hémostatique immédiate. Il a de nombreux adeptes ; nous avons vu ses avantages et ses inconvénients.

Il n'exclut pas l'emploi simultané des myo-constricteurs utérins.

III) Une thérapeutique d'emblée hormonale est préconisée parfois.

I°- Les oestrogènes ont la plus grande part des indications ; on table sur leur pouvoir trophique, on veut accélérer les processus de régénération de l'épithélium cylindrique utérin.

Tous les oestrogènes naturels ou de synthèse ont été utilisés : le benzoate d'oestradiol a pour lui la rigueur de ces effets, mais les

oestrogènes synthétiques lui sont souvent préférés car ils ne nécessitent pas le recours à l'administration par voie parentérale, étant actifs de façon normale per os.

2°- Les androgènes, quelquefois proposés, ont vite découragé par leur emploi décevant voir même nocif.

3°- La progestérone connaît la même défaveur.

4°- Certains auteurs (VARANGOT surtout) préconisent d'emblée la création d'un cycle artificiel : on emploie d'abord les oestrogènes à pouvoir régénérateur qui font cesser l'hémorragie en deux à trois jours, puis on administre de la progesterone pendant la seconde partie du cycle, à raison de 100 mg en 10 injections quotidiennes. L'effet conjugué des deux hormones entraîne une desquamation qui réalise un véritable curetage hormonal de la cavité utérine. En outre on compte sur ce cycle artificiel pour relancer l'ovaire et normaliser ses relations avec l'hypophyse, d'une part, et les récepteurs, d'autre part.

5°- La cortisone a été employée avec succès, en traitements brefs à faibles doses, dans certains cas de méno-métrorragies fonctionnelles rebelles. On a voulu utiliser à la fois ses propriétés sur la coagulation sanguine et son pouvoir lutéinisant (40).

o

Dans un second cas, il s'agit de réaliser la prophylaxie de nouvelles hémorragies.

Les moyens médicaux

Nous citerons d'abord, pour memoire, les traitements non-spécifiques qui ont été proposés.

I) Les extraits thyroïdiens, chers aux Anglo-Saxons, n'ont jamais eu une très grande faveur dans les hemorragies de la pré-ménopause ; on les utilisait plutôt en cas d'hypopituitarisme.

II) L'insuline, médication allemande, a eu ses partisans ; elle n'est plus guère employée depuis l'arrivée des stéroïdes sexuels dans l'arsenal thérapeutique. Mais elle a eu son heure de gloire, au prix de combien d'accidents !

III) Extraits mammaires

Les traitements hormonaux tendent à être spécifiques, à combler le déficit causal.

I) Dans les états folliculiniques on s'est adressé :

I°- Aux androgènes, employés comme anti-oestrogènes et comme freinateurs hypophysaires.

En fait leur activité reste très incertaine, leur mode d'action aussi.

Les doses usitées, appliquées pendant un temps toujours très long, ne sont pas sans danger surtout lorsque l'on utilise les esters habituels de la testostérone, acétate et propionate.

Les sels de l'androstenediol, androgènes "non virilisants", ont été d'un emploi assez décevant : moins efficaces, ils doivent être donnés à fortes doses et finalement ne mettent pas les malades à l'abri d'une virilisation pilaire, vocale, et même clitoridienne, explosive et irréversible.

2°- La progestérone a été logiquement pro-

posée pour combattre la carence lutéinique admise par tous.

Il faut des doses de l'ordre de 200 mg pour provoquer les modifications caractéristiques de l'endomètre chez la femme castrée, folliculinisée. Pour des doses moindres, autour de 100 mg, étalées sur toute la deuxième moitié du cycle, on pallie de façon correcte les troubles de carence lutéale. Mais cela impose une injection douloureuse tri-hebdomadaire, deux semaines sur quatre, pendant de longs mois.

Sur le plan théorique, on a reproché à la progestérone de n'être qu'une thérapeutique substitutive, sans voir le retentissement que peut avoir sur l'ensemble de l'équilibre hormonal le rétablissement d'un rapport hormal Folliculine/Progestérone. De même que les androgènes elle ne met pas à l'abri des troubles de virilisation.

3°- Les Oestrogènes, eux-même, ont été préconisés, sans crainte du paradoxe.

VARANGOT (97) a voulu en faire un traitement de fond, permettant d'eviter les chutes brutales de la folliculinémie, responsables des hémorragies.

Pour d'autres, il s'agit d'obtenir, grâce aux oestrogènes un effet de freination sur la sécrétion hypophysaire de FSH.

4°- Les extraits gonadotrophiques lutéinisants pouvaient laisser espérer un remplacement logique de la sécrétion hypophysaire défaillante.

On a utilisé l'hormone chorionique à des doses de 10.000 à 30.000 U. réparties entre

le 15e et le 20e jour du cycle.

On a vu, ainsi, se déclencher de véritables hémorragies cataclysmiques au niveau de l'ovaire, sans avoir, en dehors des catastrophes, de preuves bien convaincantes quant à l'effet lutéinisant de ces extraits (50).

II) Les états d'atrophie ont été souvent transformés en états d'hyperfolliculinie par des doses massives d'oestrogènes.

Les moyens non médicaux

Les uns visent à supprimer la cause utérine de l'hémorragie

I) Le curetage se retrouve encore à cette rubrique.

Malheureusement, s'il a un effet hémostatique certain dans l'immédiat, son effet à long terme n'est pas identique dans ces cas où la muqueuse n'a aucune raison de ne pas régénérer de façon anormale.

II) L'hystérectomie, seule radicale dans ce domaine, est bien entendu un geste mutilant qui n'a plus actuellement que de rares indications dans la prophylaxie des hémorragies utérines fonctionnelles. On peut dire qu'elle ne s'applique plus qu'au cas où un doute quelconque subsiste sur une image d'endomètre à la limite de la malignité.

Terminons par la roentgenthérapie

I) Son indication principale a été la castration par irradiation des ovaires qui est évidemment un moyen de faire passer la malade de la période pré-ménopausique à une ménopause bien confirmée.

Cette indication a vécu longtemps des contre-indications de la chirurgie.

En fait, l'on s'exposait à deux dangers majeurs : l'irradiation d'un cancer pelvien à des doses excitatrices, ou encore une castration incomplète, redoutable si elle laisse la possibilité d'une grossesse ultérieure qui a toutes chances d'être monstrueuse.

Actuellement la castration radio- ou radiumthérapique ne fait plus partie des indications en cas d'hémorragies fonctionnelles de la pré-ménopause.

II) Passons en revue, pour être complets les irradiations proposées comme thérapeutiques adjuvantes dans les cas qui nous occupent.

I°- La radiothérapie splénique améliorerait la coagulation sanguine ; on l'a recommandée en cas d'hémorragies abondantes. Nous avons vu le sort qu'il faut faire aux médications coagulantes, à plus forte raison quand il s'agit d'un traitement non anodin comme l'irradiation de la rate.

2°- La radiothérapie hypothalamo-hypophysaire est plus séduisante dans sa théorie : il est question de freiner l'hypophyse dans les syndromes hyperfolliculiniques bruyants avec hyperstimuline quand ceux-ci résistent aux traitements conjugués anti-nervins et hormonaux.

En fait l'application pratique est peu aisée, dangereuse car elle risque d'entraîner une sidération complète de l'axe hypothalamo-hypophysaire ; d'autre part les résultats d'une telle thérapeutique sont souvent dans l'immédiat opposés au but recherché:

il y a une exacerbation des phénomènes hémorragiques utérins au même titre que tous les autres signes et cela peut conduire à des solutions radicales que justement l'on voulait éviter.

°

° °

L'OPTIQUE ACTUELLE

Le problème de l'arrêt de l'hémorragie

En urgence : il reste le même, bénéficiant néanmoins de toute la technique récente d'une réanimation bien comprise.

Quand il ne s'agit pas d'une urgence

On reste fidèle aux myo-constricteurs remettant de quelques jours un curetage.

En fait, nous avons vu, au chapitre de la technique qu'une biopsie faite avec la curette du Docteur BRET permet d'envisager immédiatement ce geste thérapeutique efficace et instructif qu'est le raclage de l'ensemble de la muqueuse utérine.

L'emploi d'une thérapeutique hormonale d'emblée n'est guère satisfaisant : il a l'inconvénient de perturber les résultats des investigations secondes, si nécessaires à la prescription d'une thérapeutique judicieuse. En outre, nous avons vu que seuls, les oestrogènes présentaient un intérêt immédiat ; or, dans les cas qui nous occupent il y a toutes chances pour que l'oestrogénie de nos malades soit suffisante voire supérieure à la normale. Le traitement risque donc d'être au moins inutile sinon néfaste.

En bref, devant une hémorragie non alarmante de prime abord, curetage biopsique et myo-

constricteurs sont généralement suffisants pour un tarissement rapide et l'on peut, sous surveillance, entreprendre le bilan diagnostic dans de bonnes conditions.

o

Le problème de la prophylaxie des hémorragies

C'est en définitive, la physio-pathologie qui nous dicte la conduite à tenir : en toute logique il convient de s'adresser aux substances progestatives ; éliminant les difficultés soulevées naguère par l'emploi de la progestérone, LES PROGESTATIFS DE SYNTHESE répondent à nos besoins dans ce domaine.

-:-

CHAPITRE III

-:-

LES PROGESTATIFS DE SYNTHESE

-:-

LEUR DECOUVERTE

Nous voudrions retracer à grands traits l'historique de cette découverte, si récente et encore en pleine évolution.

Les progestatifs de synthèse sont nés, quasi fortuitement, des recherches de chimistes intéressés par la synthèse de corps voisins de la testostérone, en possédant le pouvoir anabolisant mais non les effets virilisants et pouvant exercer leur activité per os. Ainsi ont été étudiés toute une série de 19 NOR STEROIDES dont certains se sont révélés doués de propriétés gestagènes, par voie orale ou oro-mucosale, beaucoup plus intenses que celle de l'hormone progestative elle-même administrée par voie parentérale.

On connaissait déjà les propriétés gestagènes de la nor-progestérone mais elles étaient restées sans grande application.

C'est aux dérivés de la nor-testostérone que l'on doit les actions les plus nettes : en 1954 ont été menées les premières expériences au sujet de 4 corps de synthèse qui sont restés jusqu'alors les plus employés en pratique.

Il s'agit de :

- la 17 ∝ éthynyl 19 nor testostérone ou éthinyloestrènolone composé I expérimenté par HERTZ, TULLNER, et RAFFELT en 1954 (38)

- la 17∝ éthynyl (10) oestrane-17 β ol 3 one ou noréthinodrel composé II étudié surtout par DRILL et SAUNDERS

- la 17 ∝ éthyl 19 nor testostérone ou éthyloestrènolone composé III expérimentée en premier par les mêmes auteurs

- la 17 ∝ méthyl 19 nor testostérone ou méthyloestrènolone composé IV synthétisée par DJERASSI en 1954 également (14)

Depuis de nombreux corps de synthèse de formule plus ou moins modifiée plus ou moins éloignée des premières, ont fait leur apparition. Nous citerons en exemple la 3 désoxo-17 alkyl 19 nor testostérone présentée en 1959 à Kiel par MADJEREK, de V. SSER et OVERBEEK au cours du VIe symposium de la société allemande d'endocrinologie.

Dans un autre ordre de recherche des stéroïdes isomères de la progestérone sont à l'étude depuis 1960 ; ce sont les rétroprogestérones (75).

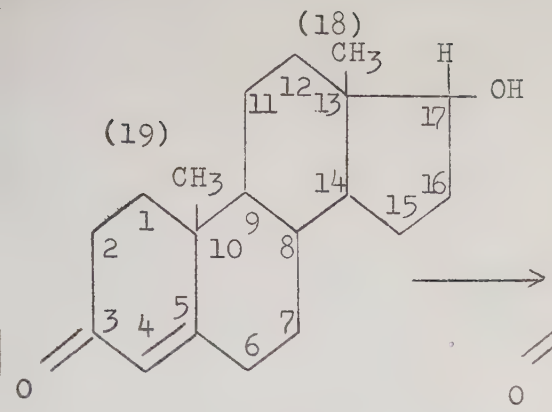
Mais en fait chaque mois apporte une nouvelle substance de synthèse et la serie des progestatifs nouveaux s'allonge de plus en plus.

°

° °

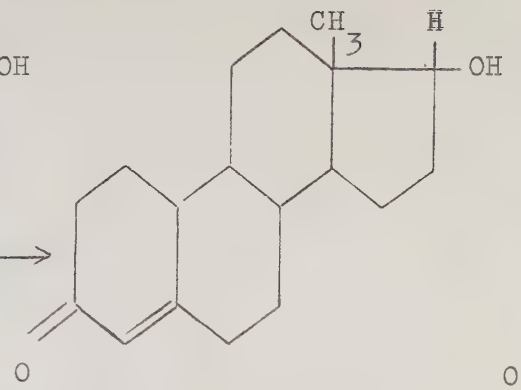
ETUDE CHIMIQUE

Ces nouveaux corps chimiques possèdent certes leur individualité mais sont de remar-



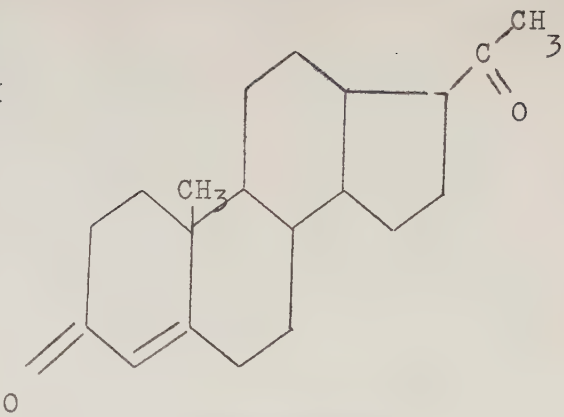
Testostérone

Δ 4-androstène 17 β ol-3-one



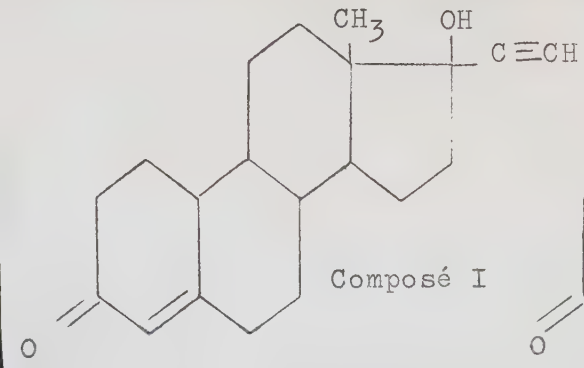
Nor-testostérone

19-nor- Δ 4 androstène 17 β -ol-3-one



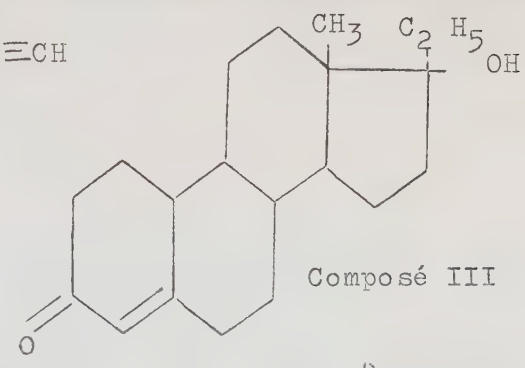
Progoestérone

Δ 4-prègnène-3-nodione



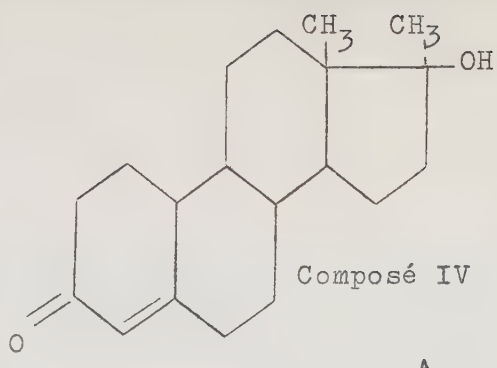
Composé I

17∝-éthinyl-19-nor- Δ 4 androstène 17 β -ol-3-one
ou 17∝ éthinyl 19 nor-testostérone
ethinyloestrénolone
norethindrone(Primolut-Norlutin)



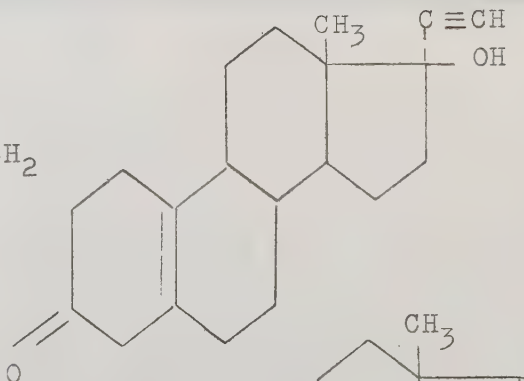
Composé III

17 ∝ -éthyl-19-nor Δ 4 androstène 17 β ol-3 one
ou 17∝ éthyl 19 nor-testostérone
Nor-éthandrolone (Nivelar)
Ethyloestrénolone



Composé IV

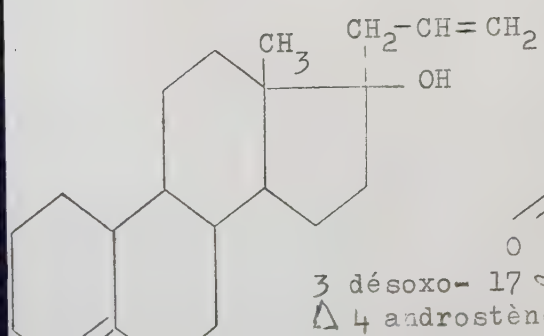
17 ∝ énéthyl-19 nor Δ 4 androstène 17 β ol 3 one
ou 17∝ nothyl 19 nor-testostérone
Méthyloestrenolone(Orgastiron)
17∝méthyl-17 β hydroxy-Δ 4 oestrène 3 one



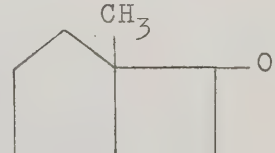
Composé II

17 ∝ éthynil-5 (10) oestrène 17 β ol-3-one

Noréthynodrel (Enovid contaminé par les oestrogènes)



3 désoxo- 17 ∝ alkyl- Δ 4 androstène-17 β ol



quables exemples des parentés de formules entre les différentes hormones. Ils rendent bien fragiles les essais d'explication des propriétés hormonales appuyées sur tel ou tel groupes, telle double liaison au sein d'une formule.

Il n'est que de mettre en comparaison les différents noyaux dont sont issus les hormones connues pour être frappé par les analogies existantes : noyau oestrane, noyau prégnane, noyau androstane.

Les corps que nous étudions sont des 19 nor stéroïdes c'est-à-dire qu'ils ne possèdent pas de groupe méthyl en C10 ; ils se différencient donc ainsi de la testostérone et de la progestérone. En regardant cette transformation on se rend compte qu'elle les rapproche des oestrogènes c'est pour cette raison qu'une dénomination courante les nomme oestrènolone.

Les composés I, III et IV sont des derivés simples de la nor-testostérone possédant comme elle une double liaison en 4-5 reconnaissables entre eux par le radical greffé en C 17 (éthyl, éthinyl, méthyl).

Le composé II est beaucoup plus proche des oestrogènes (sa synthèse est réalisée à partir de substance à noyau oestrane) et diffère des autres corps par le glissement de la double liaison 4-5 en 5 (10). Nous donnons dans le tableau ci-contre la formule et les différentes dénominations de ces 4 composés.

o

o o

EXPERIMENTATION

L'expérimentation animale

La toxicité

Les tests de toxicité subaiguë ou chronique chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique en dehors des anomalies liées aux propriétés endocriniennes des produits expérimentés.

Etude pharmacologique

Ont été étudiées successivement

I) les propriétés progestatives

Test de Clauberg : test de formation de la dentelle utérine chez la Lapine impubère préparée par les oestrogènes

II) les propriétés oestrogéniques

- activité utérotrophique chez la Souris impubère
- test de la cornification du vagin chez la Rate castrée

et leur répercussion sur la réponse progestative.

III) les propriétés antigonadotropes par la méthode des Rats parabiontes, mâle castré et femelle entière.

IV) L'action sur les processus de reproduction

- action anti-ovulatoire
- pouvoir anti-fertilisant
- action sur l'implantation
- maintien de l'implantation

V) Effets secondaires en particulier Cortisone-like

Ces différentes expériences, toujours menées par comparaison avec un échantillon de Progestérone-base ont été très concluantes quant à l'intense activité des 4 corps de synthèse envisagés : ils se sont montrés en tout plus efficaces que l'hormone progestative (15-63-64-68-86-100).

On ne s'étendra pas sur les détails des résultats des très nombreuses expériences menées chez l'animal mais nous essaierons d'en faire une synthèse.

I) On a constaté que l'action progestogène des dérivés I, III et IV était plus de 100 fois plus intense que celle de la progestérone ; que le composé III était celui qui était doué des propriétés progestatives les plus intenses.

Cette activité progestative est de loin la plus intéressante. Prouvée chez l'animal par la transformation des structures endométriales, elle entraîne des conclusions applicables en thérapeutique humaine.

II) Quant au pouvoir oestrogénique, à l'action anti-gonadotrope et à l'influence de ces hormones sur la fécondation et le maintien de la gestation les résultats ne sont guère superposables ni d'un animal à l'autre et ni a fortiori dans l'espece humaine. La transposition n'est plus alors possible.

Contentons-nous de noter le grand pouvoir oestrogénique du composé II (Cf. sa formule chimique) et ceci en dehors du fait que le produit spécialisé est contaminé par une faible quantité d'oestrogène.

On s'accorde à attribuer à tous ces composés une action antigonadotrope qui n'est peut-

être qu'un corrolaire des actions précédemment évoquées. Enfin, ils exercent sur les processus de reproduction une action temporaire et réversible d'inhibition.

L'expérimentation humaine

Elle a été entreprise par un très grand nombre d'auteurs mais il nous faut avant tout citer les noms de PINCUS et de ses collaborateurs ROCK et GARCIA qui à propos de chacun des 4 corps étudiés ont mené une très vaste investigation.

Il faut envisager successivement chez la femme :

I) Les effets biologiques des progestatifs

I°- Le test fondamental d'activité reste la BIOPSIE de l'endomètre.

- Effet sur l'endomètre inerte préparé par la folliculine

- composé I : pour des doses de 75 à 100 mg pendant 10 jours on obtient au niveau de l'endomètre une transformation sécrétoire complète (62).

- composé II : les modifications sont très variables et dissociées (83) :

en ce qui concerne les tubes glandulaires, après une courte réponse sécrétoire les glandes régressent rapidement et reprennent un aspect comparable à celui qu'elles ont au tout début d'un cycle normal : glandes petites, rectilignes bordées de cellules aplaties.

le chorion par contre subit une transformation oedémateuse précoce et prend par la suite un aspect pré-décidual par élargissement cytoplasmique des cellules du stroma.

- composé III : il est doué des propriétés progestatives les plus intenses et l'on obtient une transformation de type progestéronique avec des doses 250 fois moins élevées que les doses de progestérone nécessaires par la même voie.

- composé IV : il est également capable de déterminer la différenciation prémenstruelle de l'endomètre à des doses cinquante fois moindres que celle de la progesterone administrée par la même voie et dix fois inférieure aux doses de progesterone actives par voie parentérale. (20-21-22-23).

- Effet sur l'endomètre de femme normale :

on obtient avec les 4 composés une inhibition des phénomènes de la menstruation avec transformation pseudo-gravidique plus ou moins complète.

- Effet des traitements prolonges : ils conduisent à l'atrophie par épuisement, phénomène réversible pendant de longs mois.

2°- Effets sur la desquamation vaginale :

Ils sont inconstants et des plus contradictoires dans les expériences des différents auteurs.

Seul, le composé IV semble entraîner de façon à peu près certaine une diminution des cellules superficielles au profit des éléments intermédiaires et parabasaux.

3°- Effets sur la courbe méno-thermique

On constate par contre avec une grande rigueur l'élévation de la température basale dès l'administration d'un des 4 composés.

4°- Actions sur les sécrétions hormonales

- Un fait est certain : l'étude de l'élimination du prégnandiol a permis de conclure :

- qu'aucun des corps étudies ne s'éliminait sous cette forme dans les urines

- que l'administration de progestatifs de synthèse entraînait une inhibition de la sécrétion du corps jaune : les taux de prégnandiol urinaire étant très bas au cours des traitements.

- En ce qui concerne le taux global des 17 céto-stéroïdes on note sous méthyl oestrènolone (composé IV) une nette diminution traduisant un effet dépressif essentiellement au niveau des fractions IV et V (androstérone et étio-cholanolone) (27).

- Enfin les composés II et IV, et eux seuls, permettent d'obtenir une réduction du taux de FSH dans les syndromes d'hypogonadisme avec élimination urinaire augmentée d'hormone gonadotrope (36).

II) L'action sur les phénomènes cycliques normaux

I°- Action sur l'ovulation

Nous n'insisterons pas sur ces faits qui ont été largement expérimentés et largement diffusés ensuite : l'emploi des progestatifs du 5e au 25e jours du cycle entraîne une véritable stérilisation par inhibition de l'ovulation.

Ce phénomène est réversible même après un très long temps de traitement (32 cycles consécutifs dans la vaste experimentation du "groupe Saint Jones").

Il existe après arrêt du traitement une période particulièrement favorable à la fécondation.

Notons également qu'apres ces traitements prolongés les ovaires présentaient des follicules primordiaux intacts et n'avaient subi aucun dommage ; il s'agissait bien entendu de sujets jeunes présumés sains au départ.

2°- Action sur la menstruation

- Nous avons vu que pour les 4 composés l'action était la même : sous traitement il existe un certain retard dans l'apparition des règles et si la prise médicamenteuse est poursuivie on doit pouvoir maintenir les sujets en état d'aménorrhée.

Ce délai dans l'apparition des règles est pour GREENBLATT (34) l'un des meilleurs tests d'activité progestative. Il est assez fidèle en ce qui concerne les progestatifs dont nous envisageons l'étude.

Mais l'on sait que l'apparition d'hémorragie intempestive sous traitement n'est pas exclue mais les différents auteurs ne s'accordent pas sur leur fréquence et sur leur importance. Un seul point est certain le composé II employé à l'état pur non contaminé par les oestrogènes est un facteur certain d'hémorragie utérine (PINCUS). Nous aurons à insister sur cet incident gênant au cours de l'exposé de notre propre expérimentation.

- Après arrêt du traitement on obtient régulièrement au bout de 5 à 7 jours le "withdrawal bleeding" ou hémorragie de privation.

Toutefois le composé III ne permet d'obtenir cet effet qu'une fois sur deux.

III) Les effets secondaires nocifs

- nous avons déjà évoqué :
  - l'effet dépressif sur la surrénale du composé IV
  - les saignements intempestifs particulièrement fréquents avec le composé II
- nous parlerons des phénomènes d'intolérance

On observe, de façon peu frequente, toutefois, des incidents comparables à ceux qui surviennent au début de la grossesse : nausées et vomissements, pyrosis, algies diverses surtout douleurs mammaires et céphalée (34).

Ils semblent plus fréquents lors de l'emploi des composés I et II.

- Les effets secondaires les plus redoutés étaient en fait les proprietés primordiales des corps très voisins par la formule chimique : l'effet anabolisant et l'effet virilisant

  - si à l'inverse des phénomènes d'intolérance les composés I et II semblent totalement dépourvus de ces activités secondaires indésirables.
  - il n'en va pas de même pour les composés III et IV :

Ils sont responsables, dans un nombre non négligeable de cas, de phénomènes de virilisation surtout en ce qui concerne la pilosité. La libido subit une action depressive surtout au cours des traitements par le composé IV ou méthyloestrènolone. Ces incidents sont de plus en plus fréquents en cas de traitements plus prolongés (89).

On note d'autre part une nette exagération de l'appétit et une prise de poids souvent rapide et importante.

Enfin il nous reste à aborder le problème de traitement chez la femme enceinte. Très peu d'essais ont été faits en ce domaine. L'expérience de WILKINS incite à la plus grande prudence ! Cet auteur rapporte 17 cas de pseudo-hermaphrodisme féminin observés chez des enfants nés de mères traitées par le composé I réputé peu virilisant, entre la 4e semaine et la 10e après les dernières règles. Nous devons donc renoncer dans ce domaine à toute expérimentation à l'heure actuelle quel que soit le composé envisagé (8-42-103).

Expérimentation chez l'homme

Nous la devons à HELLER et ses collaborateurs qui l'ont pratiqué sur des volontaires d'un pénitencier américain (37).

I) Effets biologiques : ils sont strictement superposables pour les 4 corps étudiés.

I°- Azoospermies après une durée de traitement supérieure à 40 jours, accompagnées d'altération histologique du testicule surtout avec le composé II (effet oestrogénique ?) et d'une réduction du volume testiculaire. Persistance de modifications du spermogramme après arrêt du traitement pour une période atteignant facilement 12 semaines.

Phénomène du "rebond" passé cette date.

2°- L'étude des sécrétions hormonales urinaires montre :

- une augmentation des oestrogènes urinaires surtout nette avec le composé II

- une légère baisse du taux des 17 cétostéroïdes

- le taux du prégnandiol reste inchangé

- de même que les taux d'excrétion des hormones gonadotropes mais nous entrons là dans les limites de la sensibilite des méthodes de dosages.

II) On note également une perte de la libido et une impuissance temporaire chez l'homme. Seul le composé II et c'est compréhensible, détermine l'apparition d'une nette gynécomastie.

°

° °

APPLICATIONS CLINIQUES CHEZ LA FEMME

Elles sont fort nombreuses et nous essaierons de les grouper selon les deux principales proprietés progestatives utilisées : compensation d'un déficit luteal et blocage de l'ovulation.

Compensation d'un déficit lutéal : il vise surtout alors à obtenir au niveau de l'endomètre l'édification des structures propres à la phase lutéinique.

Ier but : rétablir une menstruation normale

I) dans les anomalies menstruelles par défaut

I°- qu'il s'agisse d'aménorrhée ou d'oligoménorrhée le traitement progestatif à doses faibles pendant la seconde moitié du cycle permet d'obtenir une menstruation normale lorsque l'imprégnation folliculinique au départ est satisfaisante (14-20-21-22-23).

2°- dans le cas contraire il est indispensable d'associer un traitement par les oestrogènes.

II) dans les anomalies menstruelles par excès et les hémorragies fonctionnelles utérines (6-17-18-32-41-42-76-78-91-93)

I°- L'effet hémostatique sera obtenu pour de fortes doses sur un court laps de temps

2°- l'effet prophylactique necessitera un traitement à doses faibles pendant la deuxième moitié du cycle également.

2e but : favoriser une implantation normale de l'oeuf

I) dans les stérilités dites endocriniennes par phase lutéale inadéquate

II) dans la prévention des reciaives des avortements habituels

le schéma thérapeutique sera le même : traitement durant la seconde phase du cycle. Nous avons vu que nombre d'auteurs se refusent à poursuivre le traitement en cas de grossesse se souvenant des dangers de virilisation courus par le foetus.

Blocage de l'ovulation

Ier but : action sur la fertilisation

I) soit pour prévenir la survenue de grossesse (31)

II) soit au contraire pour favoriser son apparition (Stérilité idiopathique) en utilisant le phénomène du rebond en fin de traitement.

2e but : pour certains auteurs l'absence d'ovulations entraîne la disparition de phénomènes douloureux ou autres soit pré-menstruels soit para-menstruels : l'emploi des progestatifs dans des cas semblables leur a

donné raison puisque dans ce domaine la thérapeutique nouvelle a obtenu de nombreux succès.

Dans tous ces cas le traitement sera prescrit à doses faibles du 5e au 25e jour du cycle.

Nous avons réservé en dernier le problème du traitement de l'endométriose par un traitement continu à doses fortes ; il vise à obtenir la transformation déciduiforme du tissu endométrial aberrant. Il s'appuie sur un fait d'expérience clinique : l'amélioration, voire même la guérison des foyers d'endométriose lorsque survient une grossesse. Nous devons à KITSNER le développement de cette idée qui n'a pas encore rallié tous les suffrages. Il semble cependant acquis à l'heure actuelle que les noyaux d'endométrioses sont favorablement influencés par la thérapeutique progestative comme il a été constaté au cours d'intervention conservatrice après traitement (1-44-45-55).

°

° °

CONCLUSIONS

Nous pensons avoir fait un rappel bref mais suffisant des possibilités thérapeutiques offertes par les nouveaux stéroïdes de synthèse à action progestative. Nous avons évoqué leurs différentes indications, leurs inconvénients respectifs correspondant à une action pharmacologique donnée. C'est à dessin que nous avons laissé dans l'ombre la posologie précise pour chaque cas de chacun des produits cités. Disons seulement qu'une dose de 5 mg/24 h pour le composé IV, de 10 mg/24 h pour les autres constituent un apport minimum. A l'autre extrême 40 mg/24 h semble être le

maximum atteint justement dans le traitement des endométrioses.

Nous voudrions maintenant exposer en détail notre propre expérimentation concernant deux des nouvelles substances progestatives administrées par voie orale ou oro-mucosale :

la méthyloestrénolone
le noréthinodrel

employés dans le cadre précis du traitement des méno-métrorragies fonctionnelles de la pré-ménopause.

-:-

CHAPITRE IV

-:-

ETUDE DE 43 CAS DE MENO-METRORRAGIES FONCTIONNELLES DE LA PRE-MENOPAUSE TRAITES PAR LES PROGESTATIFS DE SYNTHESE

-:-

Notre étude a porté sur des observations recueillies tant dans les archives personnelles de notre Maître, le Docteur BRET, que dans celles de son service hospitalier; nous avons sélectionné ainsi 43 cas de femmes présentant des troubles hémorragiques semblant liés au dérèglement de la pré-ménopause.

Sur ces 43 malades, 27 ont reçu uniquement un traitement par la METHYLOESTRENOLONE (MO), 4 ont été traitées par le NORETHYNODREL (NOR-EO); les 12 autres ont reçu successivement les deux progestatifs de synthèse en raison, soit de l'échec d'un premier traitement, soit d'inconvénients liès à l'emploi de l'un des produits ayant entraîné l'essai de l'autre pour la poursuite d'une thérapeutique jugée insuffisante.

PRESENTATION DES MALADES

Sélection en fonction de l'âge

Nous nous sommes d'abord limitée aux cas des femmes dont les dates de naissance étaient comprises entre les années 1911 et 1920 soit aux femmes âgées au minimum de 40 ans et au maximum de 50. Nous avons ainsi sélectionné 27 cas "purs" selon les normes admises

le plus généralement.

Mais nous nous sommes aperçue que les limites réelles de notre expérimentation étaient beaucoup plus fonction de cas d'espèce que du cadre rigide tracé par l'état civil. Nous avons été amenée à compter parmi nos cas, les observations de 8 femmes n'ayant pas atteint la quarantaine mais qui présentaient des troubles en tous points semblables à ceux des femmes de 40 ans et plus. De même 8 femmes ayant dépassé la cinquantaine, continuant à être réglées tout à fait régulièrement, nous ont paru devoir faire partie de notre étude.

Ainsi, les âges s'étalent entre 37 et 56 ans, pour des phénomènes pathologiques identiques annonçant à plus ou moins brève échéance la fin des corrélations cycliques habituelles hypophyse-ovaire-récepteurs.

o

Etude des antécédents .Chronologie de l'apparition des troubles

Les antécédents

Les antécédents gynécologiques

I. -La puberté : sa date précise a été signalée dans 32 observations; 10 fois elle pouvait être considérée comme tardive, étant survenue au délà de 14 ans.

II -Le cycle : précisé de façon certaine pour 32 consultantes, nous le trouvons 11 fois strictement normal (34 pour cent).

Nous avons relevé dans les 19 cas restants : 12 fois des anomalies mineures isolées (37,5 pour cent)

- 3 cycles courts
- 1 fois des règles d'abondance pathologique
- 1 fois des règles particulièrement

longues durant couramment 11 jours
- 1 fois la présence ordinaire de caillots
- 6 fois la notion banale de douleur
  4 femmes souffraient le premier jour
  2 autres souffraient 3 jours avant l'apparition de la menstruation

4 fois des anomalies plus importantes portant sur plusieurs caractères :(13 pour cent).
- 2 cycles courts avec douleurs
- 1 fois des règles franchement abondantes et prolongées
- 1 cas de cycles courts avec abondance et durée réduite

5 fois les anomalies étaient beaucoup plus nettes (15,5 pour cent)
- 3 irrégularités habituelles
- 2 anomalies complexes

Il est à noter que parmi cette fraction de malades ayant toujours eu des cycles perturbés nous retrouvons 9 sur les 10 pubertés tardives notées plus haut. De même nous retrouvons là 4 des 8 malades ayant des antécédents gynécologiques pathologiques notables.

III - La pathologie gynécologique antérieure: sur les 36 interrogatoires menés dans ce sens 28 fois nous n'avons rien pu noter (77 pour cent).

8 cas ont retenu notre attention :
- 2 ovariectomies
  - obs. 21 : ovariectomie droite en 1948, ovariectomie gauche partielle en 1959, malade née en 1924, puberté tardive, cycle court en règle
  - obs. 25 : ovariectomie gauche, malade née en 1921, aucune autre anomalie, puberté à 12 ans, cycles habituellement normaux et réguliers.

- 2 infections génitales
  - obs. 38 : malade née en 1924, rien à signaler.
  - obs. 41 : salpingectomie gauche pour pyosalpynx en 1949, 2 grossesses depuis cette date, grande multipare née en 1914, puberté et cycles sans histoire.
- 2 fibro-myomes opérés et vérifiés par l'anatomo-pathologiste
  - obs. 5 : intervention en 1955, malade née en 1908.
  - obs. 33: intervention en 1958, malade née en 1921, anomalies menstruelles complexes depuis toujours.
- 2 cas de pathologie mammaire bénigne
  - obs. 30 : kyste bénin (cf.histologie) opéré en 1948, traitement radiothérapique post-opératoire dans un but psychologique certain; malade née en 1917, puberté à 11 ans, douleur prémenstruelle.
  - obs. 31 : mastose du sein, intervention en 1959, malade née en 1906, puberté tardive, règles toujours très prolongées.

Les antécédents obstétricaux

Sur les 36 femmes dont les antécédents ont été notés avec minutie, nous ne trouvons que 3 nullipares (8 pour cent).

Nous avons 11 grandes multipares comptant 5 grossesses ou plus (30 pour cent).

Seule une consultante avait des antécédents de grossesse extra-urine, (obs. 41) isolée au milieu de nombreuses grossesses utérines.

Les avortements sont plus nombreux : 7 fois

provoqués, 8 fois spontanés; ces derniers, les plus intéressants se rencontrent chez nos malades les plus jeunes, celles qui ont commencé leur syndrome pré-ménopausique particulièrement tôt.

Les antécédents pathologiques

Ils représentent 10 cas parmi les mêmes 36 anamnèses détaillées et ne méritent qu'une énumération (à peu près 28 pour cent des cas).

Nous avons trouvé 3 tuberculoses pulmonaires stabilisées, une insuffisance aortique rhumatismale, un cas compliqué associant péricardite, pneumothorax spontané bénin récent, syndrome psychiatrique complexe où l'imprégnation éthilique jouait un grand rôle, un autre cas d'éthylisme naguère hospitalisé pour un delirium, une greffe osseuse pour scoliose douloureuse (1957); une de nos patientes avait fait 10 ans auparavant une septicémie à perfringens; une autre enfin avait subi une déportation, mais cycles et règles avaient repris par la suite leur cours normal.

La chronologie du début des troubles

L'âge d'apparition des troubles

Pour 15 de nos malades le début des troubles se situe avant la quarantaine, alors qu'il n'y a que 8 femmes parmi les 43 observations qui n'ont pas atteint cet âge.

Pour 5 des malades ayant dépassé 50 ans les règles étaient jusqu'à cet âge parfaitement régulières, identiques à ce qu'elles avaient toujours été en pleine maturité.

Rapport entre les différents antécédents et la précocité des troubles

Il ne peut être établi aucun rapport

entre la précocité des troubles et les anomalies pubertaires ou cycliques.

La parité n'a aucun rôle non plus dans les cas que nous avons observés.

Par contre, deux rapprochements sont possibles :

- début précoce et avortement spontané dans l'anamnèse
- lésions gynécologiques organiques anciennes et troubles hémorragiques avant la quarantaine.

Signalons pour terminer ce paragraphe consacré à l'anamnèse que 18 consultantes avaient reçu un traitement pour leurs troubles préménopausiques dans les années précédentes avec un succès très variable mais toujours non durable puisqu'il nous était donné de les revoir pour les mêmes raisons.

Traitements hormonaux

Les androgènes constituaient la majorité des prescriptions - 10 cas

Les oestrogènes avaient été employés 3 fois de façon continue et non pas dans un but hémostatique immédiat.

La cortisone avait eu pour 2 malades un effet curatif passager.

La progestérone avait obtenu, dans 1 cas une rémission de 2 ans.

La gonadotrophine chorionique avait eu une indication.

Deux malades enfin nous ont signalé des "traitement hormonaux" dont elles ignoraient les modalités.

Nous devons à l'emploi intempestif des hormones (androgènes et oestrogènes) l'un de nos cas (obs. 34). Après un arrêt de règles d'un an cette thérapeutique a ramené notre consultante dans des conditions antérieures et tout nous autorisait à la considérer comme en préménopause.

Les traitements hypophysotropes

Les freinateurs hypophysaires ont été employés 6 fois avec un bonheur très variable.

1 cas de Radiothérapie hypophysaire est à signaler (obs. 6) ; faite à 41 ans elle n'a pu empêcher la reprise des ennuis hémorragiques une dizaine d'années plus tard; entre-temps d'ailleurs, les menstruations ont persisté de façon continue.

Les traitements purement hémostatiques

Nous avons été amenée à voir 4 patientes dont le syndrome hémorragique persistait après curetage (2 fois) et emploi de Méthergin (2 fois); disons tout de suite que pour ces 4 cas, l'hémorragie a été stoppée par les progestatifs.

o

Les troubles en cause.

Les troubles hémorragiques

Les ménorragies : elles représentent 46,5 pour cent des cas. Pour 20 de nos malades, elles étaient isolées.

10 fois les cycles étaient nettement raccourcis (intervalle inférieur à 25 jours).

14 fois la durée des règles excèdait 8 jours.

14 fois également l'abondance en était franchement pathologique.

10 fois, enfin, on notait l'apparition de caillots.

Les métrorragies isolées sont moins fréquentes : 9 cas (21 pour cent).

2 fois, il s'agissait d'une longue histoire de pertes irrégulières mais la menstruation était normale.

(Chez l'une de ces femmes, une grande multipare au col très modifié on notait la notion de métrorragies provoquées; le bilan de dépistage s'est bien entendu révélé rassurant en matière de cancer).

4 fois une métrorragie unique directement alarmante marquait le début des troubles(9 pour cent du total).

3 fois un saignement irrégulier s'était manifesté après une période d'aménorrhée qui n'excédait 2 mois que pour le cas de "reviviscence" exposé plus haut (obs. 34).

Les méno-métrorragies : elles sont presqu' aussi fréquentes que les ménorragies pures, 14 cas (soit 32,5 pour cent).

8 fois il persistait une ébauche cyclique; les "règles" toutefois étaient modifiées dans leur fréquence -5 fois - dans leur durée - 5 fois - dans leur abondance - 5 fois - dans leur aspect - 2 fois apparition de caillots.

(Là encore métrorragies provoquées et spontanées chez une grande multipare dont le col était très modifié et qui était porteuse de trichomonas.)

6 fois les hémorragies étaient totalement anarchiques (14 pour cent).

Les signes d'accompagnements.

Pour 24 des 43 consultantes les hémorragies n'étaient pas des symptômes isolés (55 pour cent).

Des douleurs pelviennes surtout mais aussi lombaires (34 pour cent) avaient fait leur apparition (10 fois) ou s'étaient aggravées (5 fois).

Pour d'autres, il s'agissait de troubles divers.

- 7 fois asthénie inhabituelle et intense allant parfois jusqu'à l'aboulie
- 3 fois lipothymies et vertiges
- 3 fois insomnie
- 2 fois céphalée
- 4 fois bouffées de chaleur
- 4 fois nervosité intense dont une véritable névrose
- 3 fois douleur et tension des seins
- 6 hypertensions artérielles récentes
- 2 fois troubles digestifs marqués (1 cas de diarrhée)
- 7 cas de déséquilibre pondéral récent
  4 obésités rapidement constituées
  2 "gonflements"
  3 amaigrissements importants.

o

Le bilan de départ

L'examen clinique : seules deux consultantes ne présentaient à l'investigation clinique aucun indice pathologique ce qui porte à 95 pour cent les cas où il existe au moins un signe objectif à l'examen.

L'examen gynécologique

I - le corps utérin au toucher vaginal
  1 - 15 fois il était normal
  2 - mais 28 fois il était modifié (65,5 pour cent).

17 fois on le trouvait augmenté de volume, 2 fois par contre, il était de taille inférieur à la normale;

3 fois sa consistance était durée,2 fois on note une mollesse anormale;

8 fois la présence d'irrégularité à sa surface a été notée.

II -Le col soigneusement examiné dans un but de dépistage était normal dans la moitié des cas, modifié dans l'autre moitié.

On note 4 fois la présence d'une glaire manifestement anormale par son abondance, sa fluidité, sa filance.

III -Les phénomènes douloureux retrouvés de façon certaine au toucher vaginal sont peu nombreux : 8 cas (18,5 pour cent).

L'examen général permet de noter :
- 2 obésités
- 5 hypertrichoses
- 6 hypertensions artérielles déjà notées

La courbe thermique

Nous disposions de 7 courbes prises correctement depuis plusieurs cycles :

2 courbes sont résolument monophasiques, au-dessous de 37°.

3 malades ont un décalage thermique correct mais le plateau lutéal est très bref; leurs cycles sont respectivement de 26, 23, 14 jours.

Les 2 courbes thermiques "normales" ont été établies par deux malades en pleine anarchie hémorragique (obs. 18 et 33).

Les examens para-cliniques

Nous donnerons tout d'abord les résultats de chacun des tests pris séparément.

I -La biopsie de l'endomètre a été effectuée chez 25 de nos malades avant traitement par les progestatifs (ce qui n'exclue pas un traitement antérieur, nous le signalerons au besoin).

1° - 8 fois les résultats étaient normaux ou concordants :

4 états lutéiniques normaux prémenstruels (obs. 27, 36, 38, 41)

2 états folliculo-lutéiniques concordants (obs. 40 et 42)

1 état folliculinique intermédiaire (obs. 28)

1 état folliculinique de croissance (obs. 19)

(Les deux derniers cas ne permettent pas d'infirmer pour autant la carence lutéinique mais ils permettent d'affirmer une imprégnation oestrogénique actuelle normale pour la date du prélèvement.)

2° - 17 fois les résultats étaient pathologiques ou non concordants (68 pour cent):

12 fois ils allaient dans le sens de nos hypothèses de travail, c'est dire qu'ils traduisaient un déséquilibre hormonal au profit des oestrogènes ou une carence lutéinique (48 pour cent).

- 1 hyperplasie glandulo-kystique (obs.22).

- 4 hyperplasies simples de type folliculinique (obs. 10, 12, 24 et 26).

- 1 état folliculinique moyen avec invaginations (obs.11).

- 2 états folliculiniques moyens non concordants :

. l'un en pleine hémorragie (obs. 1)
. l'autre au 17 ème jour d'un cycle de 20 jours (obs. 31)

- 1 absence de maturation lutéinique (obs. 37)

- 1 hypolutéinie (il s'agit d'une biopsie ancienne remontant au début des troubles, 10 ans auparavant - obs. 2)

- 2 oedèmes du chorion

. Chez une malade traitée par les androgènes qui était porteuse, à une biopsie antérieure d'une hyperplasie folliculinique simple (obs. 6)

. chez une malade, 6 jours après une hémorragie (obs. 18)

Les 5 cas restants sont plus troublants :

- 1 image de thrombose des capillaires (obs. 23)

- 1 état folliculo-lutéinique congestif (obs. 25) sous traitement androgénique

- 1 hyperplasie folliculo-lutéinique (obs. 32)

- 1 hyperlutéinie (obs. 35)

- 1 aspect déciduiforme (obs. 4) avec un énorme oedème du chorion

II -L'hystéro-salpingographie : nous avons eu à notre disposition 29 hystéro-salpingographies:

1°- 10 des clichés ne montraient aucune anomalie utérine

2°- 19 autres ne pouvaient être considérés comme normaux (65 pour cent)

- on voyait 10 fois une image évoquant le fibrome

- 3 fois la cavité utérine était déformée sans image précise

- 6 fois, l'on pouvait parler de muqueuse hyperplasique

- et 3 fois de poly-micro-diverticulose

- une endométriose était soupçonnée chez 2 malades

III-15 patientes ont été vues en colposcopie avant tout traitement progestatif

1°- 5 cols étaient strictement normaux

2°- 10 cols étaient modifiés de façon pathologique (66 pour cent)

- 6 ectopies

- 5 remaniements anciens

- 1 colpite (malade porteuse de trichomonas)

IV -30 frottis de départ ont été lus par le laboratoire du Professeur de BRUX

1°- 7 résultats sont à négliger

- 5 fois la formule n'a pu être établie à cause de l'inflammation

- 2 fois le frottis de départ a été établi trop près de la période hémorragique

2°- 7 résultats sont normaux pour la date du cycle

3°- Il nous reste donc 16 résultats pathologiques (53 pour cent)

- 10 fois la stimulation folliculinique est supérieure à la normale (33 pour cent)

- 4 fois la stimulation folliculinique était au contraire inférieure à la normale

- dans 2 cas, le cytologiste a relevé des aspects de type ménopausique

. dans un des cas (obs. 16) la malade présentait malgré ses 53 ans, un cycle normal et venait consulter pour des métrorragies

. l'autre cas est représenté par notre malade sous traitement androgéno-oestrogénique.

V -Les dosages

Dosages des stéroïdes 7 fois réalisés

1° -Ils ont été trouvés sensiblement normaux dans 5 cas, concordant dans un sixième cas.

- observation 18 : le reste du bilan est faussé par la proximité de l'hémorragie

- observation 23 : endomètre : thrombose capillaire

- observation 30 : frottis de départ : stimulation folliculinique élevée, non fait à la même date, pas de biopsie de l'endomètre

- observation 38 : biopsie de l'endomètre du même jour , état lutéinique normal prémenstruel.

- obs. 21 : dosages datant d'un an auparavant.

- obs. 8 : folliculine : taux bas, stimulation inferieure à la normale sur le frottis contemporain.

2°- Pour la malade dont l'observation porte le n°25 le bilan apporte des résultats qui sont un défit à la logique ; faits le même jour, chez une femme en pleine anarchie hémorragique, sans la moindre ébauche cyclique, la biopsie de l'endomètre montre un état folliculo-lutéinique congestif (traitement androgénique récent sans succès)
le frottis montre une stimulation folliculinique basse très inférieure à la normale,
les dosages enfin comportent un taux de folliculine très élevé : folliculine 100 gammas, phénols 120 gammas (17 cétostéroïdes 5,5 mg).

Dosages de la FSH

obs. 18 : malade en pleine anarchie hémorragique, 39 ans, taux compris entre 5 et 25 U Souris par 24 h.

obs. 34 : toujours la même malade, prétendue ménopausée, taux inférieur à 5 U Souris par 24 h.

L'ensemble du bilan

Nous avons groupé dans un tableau de rappel les résultats des observations les plus complètes en tant que bilan pré-thérapeutique.

BILAN PARA-CLINIQUE AVANT TRAITEMENT

n°	Biopsie de l'endomètre	Hystéro-salpino-graphie	Frottis vagi-naux	Dosages hormo-naux
10	Hyperplasie Foll.	U.déformé	Foll.> N	
11	E.Foll.moyen - Invaginations	N	Foll.> N	
19	E.Foll.de croissance	Myomes	Foll.< N	
22	H.G.K.	Myomes - Hyperplasie	inf.	
25	E.Foll-Lut congestif	Saillies dans la cavité	Foll.< N	Foll. N
28	E.Foll.intermédiaire	N	inf.	
31	E.Foll.moyen	N	Foll.> N	
32	Hyperplasie Foll. Lut.	Hyperplasie	inf.	
35	Hyperlutéinie	Gros ovaire droit	Foll.> N	
36	E.Lut.prémenstruel	Diverticulose	Foll.> N	
37	Absence de lutéinisation	Endométriose	Aspect lutéinique	
38	E.Lut.prémenstruel	Hyperplasie-endométriose	Aspect lutéinique	N

n°	Biopsie de l'endomètre	Hystéro-salpino-graphie	Frottis vagi-naux	Dosages hormo-naux
41	E.Lut.pré-menstruel	Hyperpla-sie	inf.	
42	E.Foll. Lut.	Hyperpla-sie-diver-ticulose	Foll.> N	
4	Aspect dé-cidual	U.déformé		
6	oedème du chorion	N		
12	hyperpla-sie Foll.	N		
18	oedème du chorion	N		N
23	thrombose capillai-re	Myome		
26	hyperpla-sie Foll.	U.déformé		
27	E.Lut.pré-menstruel	U.déformé		

MODALITES DU TRAITEMENT PROGESTATIF

METHYLOESTRENOLONE

Nous avons relevé 2 schémas de traitement

Traitement discontinu

Fait en 2e phase du cycle, il visait à rétablir une menstruation cyclique normale chez la femme jeune encore.

Posologie :

5 mg/24 h 10 jours par mois (obs.19 : 3 cycles)
2 mg/24 h 10 jours par mois (obs.15 : 2 cycles)
5 mg/24 h puis 1 mg/24 h 10 jours par mois (Obs.3 : 9 cycles)
5 mg/24 h puis 2 mg/24 h 10 jours par mois (Obs.10: 15 cycles)

Traitement continu

Fait chaque jour pendant un temps donné il visait soit à obtenir une ménopause sans trouble après arrêt de l'hémorragie, soit à permettre une relance normale du cycle toujours après effet hémostatique.

Posologie :

I) unique, continue, prevue pour 3 mois en règle

I°- dose forte : 5 mg/24 h
obs.2. : 30 jours
obs.7 : 69 jours
obs.16 : 346 jours

2°- dose faible: 2 mg/24 h
obs. 1 : 100 jours
obs.4 : 140 jours

II) double, dose d'attaque forte 5 mg/24 h pendant 15 jours, dose d'entretien 2 mg/24 h prévue pour 3 mois en général

obs.24	15 j à 5	45 j à 2	
" 25	id	id	
" 21	15 j à 5	60 j à 2	
" 20	id	75 j à 2	
" 12	id	90 j à 2	
" 13	id	id	
" 17	id	id	
" 19	id	id	
" 22	id	id	(mal fait)
" 26	id	id	
" 23	id	120 j à 1 mg/24 h	

Il est bien évident que parfois une cure de consolidation a été necessaire ou que le passage d'un traitement discontinu à un traitement continu s'est avéré indispensable.

Cures multiples uniquement continues

obs. 5, 6, 9, 11, 14

Alternance cures discontinues et continues

obs. 8, 27

La dose exacte reçue par chaque malade se trouve notée dans le tableau récapitulatif.

o

NORETHYNODREL

Ce progestatif a été donné de façon continue dans les 4 cas où il a été employé seul.

Posologie :

2 des malades ont reçu 5 mg/24 h pendant 87 jours (obs.40) et pendant 150 jours (obs.41); signalons d'emblée que, dans les cas pathologiques qui nous occupent, cette posologie semble trop faible : ces deux cas se sont soldés par des échecs.

Une 3e malade a reçu tout d'abord 5 mg/24 h pendant 131 jours, puis 10 mg/24 h pendant 37 jours (obs.42) ; les résultats sont, pour elle, beaucoup plus encourageants.

Enfin, pour le 4e cas, il a été institué une thérapeutique à doses degressives : 10 jours à 20 mg/24 h, 10 jours à 15 mg/24 h puis 10 mg/24 h pendant 90 jours consécutifs (obs.43) ; les résultats sont parfaits au 75e jour de traitement.

o

Traitements mixtes Méthyloestrènolone-Noréthynodrel

Il est tout à fait impossible de schématiser la conduite thérapeutique adoptée dans les 11 cas restants. Le passage de l'un à l'autre avait sa raison dans l'échec d'un premier essai ou dans l'apparition d'inconvénients sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir.

La posologie et la durée d'emploi successif des deux produits se trouvent de manière détaillée pour chaque cas du tableau récapitulatif.

o

o o

RESULTATS DU TRAITEMENT

Nous continuerons à séparer les trois groupes de malades déjà notés : malades ayant reçu uniquement MO, celles qui n'ont reçu que le NOR-EO et enfin celles qui ont reçu successivement l'un et l'autre.

Dans un second temps nous essaierons de rendre à chaque progestatif les succès et les échecs qui lui reviennent en propre.

Résultats globaux

Ier groupe : Méthyloestrènolone seule - 27 cas

I) L'arrêt des troubles hémorragiques a été obtenu dans 20 cas soit dans une proportion de 14 p.cent.

I°- Résultats excellents : nous avons compté comme tels les cas où la guérison des ménométrorragies était complète jugée avec un recul suffisant, où les phénomènes d'accompagnement avaient, eux aussi, retrocédé, sans qu'apparaisse aucun nouveau trouble en particulier lié à l'emploi du médicament.

Nous avons ainsi 9 cas (33,25 p.cent)

- Malades revues plus de 6 mois après arrêt du traitement : 5
  - 2 sont ménopausées, sans aucun malaise obs. 1 et 24 (pour cette derniere la ménopause est survenue, aménorrhée complète après des cycles redevenus normaux, 6 mois après l'interruption du traitement)
  - 3 ont des cycles et des menstruations normales - obs.9 et 23

Quant à la malade dont l'observation porte le n°8 son traitement a été interrompu le 25-VII-60, règles normales fin juillet ; montée thermique spontanée le 24-VIII-60 et ... grossesse ; accouchement normal à terme le 20-V-61.

- Malades revues moins de 6 mois après arrêt du traitement : 4
  - 2 sont ménopausées sans aucun malaise obs. 5 et 16
  - 2 ont des cycles et des menstruations normales obs. 15 et 19

2°- Résultats favorables : ce sont les cas où le syndrome hémorragique a disparu mais où il persiste soit des troubles fonctionnels d'accompagnement soit des troubles liés à l'emploi de la MO.

Nous avons ainsi 9 cas (33,25 p.cent).

- Malades revues après 6 mois ou plus sans traitement : 2

- L'une est en aménorrhées depuis 1 an (obs.6) ; des bouffées de chaleur, réellement gênantes ont fait leur apparition, d'où reprise, par 2 fois, d'un traitement d'1 mois par la MO ; on note, en outre, des douleurs erratiques mises sur le compte de la médication progestative, et, faits plus réels, une prise de poids tres importante et un prurit vulvo-vaginal sous traitement.

- L'autre est parfaitement réglée (obs.13) depuis son traitement ; mais elle présente une hypertension artérielle résistant aux thérapeutiques habituelles.

- Malades revues moins de 6 mois après arrêt du traitement : 3

- 1 est ménopausée sans autres inconvénients qu'une nette régression du volume des seins (obs.4).

- 2 ont des menstruations normales et régulières : obs.12 : récidive des phénomènes douloureux et "nervosité" à l'arrêt du traitement

obs.27 : se plaint de frigidité apparue sous MO, persistant depuis.

- Malades vues en fin de traitement : 4

- 3 sont en état d'aménorrhée :

obs.7 : aménorrhée de 2 mois, prise de poids, voix enrouée ;
obs.11: aménorrhée de 3 mois, traitement de consolidation en raison de 3 saignements minimes qui ont suivi la première cure ; prise de poids importante ;
obs.20: 3 mois d'aménorrhée sous traitement ; gros troubles contemporains de l'emploi du MO : prise de poids, hypertrichose, bouffées de chaleur fréquentes.

- Pour la malade dont l'observation a reçu le n°17 les règles sont à nouveau normales et régulières mais le cycle reste court.

3°- Résultats en cours de traitement : 2 cas (7,5 p.cent)

obs.2 : règles normales après 1 mois de traitement à raison de 5 mg/24 h ; mais persistance d'un syndrome pré-menstruel riche en manifestations.
obs.10: au bout d'un an de traitement discontinu les règles sont normales sous traitement mais cessent totalement lorsque l'on interrompt la thérapeutique ; or, il s'agit d'une femme de 38 ans chez laquelle il serait souhaitable d'obtenir encore quelques années de menstruations régulières, c'est ce qui motive la poursuite du traitement bien qu'il semble avoir dépassé son but; à noter, lors de la première cure, l'apparition d'un prurit vaginal et vulvaire vite résolutif.

II) L'arrêt des troubles hemorragiques n'a pas été obtenu dans 7 cas soit dans une proportion de 26 p.cent.

I°- Les récidives sont au nombre de 4 (15 p. cent)

- Par 2 fois (obs. 3 et 18) règles normales sous traitement discontinu, récidive des troubles 4 mois après cessation de toute thérapeutique, reprise du traitement (non contrôlée).

- La malade dont l'observation porte le n°22 a fait son traitement de façon épisodique, incontrôlable ; les résultats semblent médiocres ; il est difficile de les apprécier réellement par les seules ressources de l'interrogatoire chez cette femme à la limite de la confusion mentale ; il semble cependant qu'il y ait eu récidive des troubles après amélioration passagere.

- Enfin (obs.26), la dernière malade, notre patiente la plus âgée (56 ans), après 5 mois d'aménorrhée dont 1 sans traitement, a présenté pendant une huitaine de jours une hémorragie unique de très faible abondance ; une cure de consolidation a été entreprise lorsqu'elle est venue consulter 3 mois plus tard.

2°- Les échecs sont au nombre de 3 (11 p.cent)

Il s'agit, dans les 3 cas (obs.14, 21 et 25), de femmes jeunes dont les méno-métrorragies ont persisté malgré un traitement continu à doses dégressives (5 mg/24 h pendant 15 jours et ensuite 2 mg/24 h pendant 3 mois).

2e groupe : Noréthynodrel seul - 4 cas

I) L'arrêt des troubles hémorragiques a été obtenu dans 2 cas

I°- Un résultat parfait : obs.42 malade ménopausée sans trouble ; aménorrhée de 3 mois depuis l'interruption du traitement ; à

signaler la persistance de métrorragies pendant la première partie du traitement, la dose quotidienne était alors de 5 mg ; avec 10 mg/24 h tout rentre dans l'ordre.

2°- Un résultat favorable en cours de traitement : obs. 43 malade traitee d'emblée avec des doses fortes puis posologie plus faible pour le traitement d'entretien.

II) Les deux échecs enregistrés (obs.40 et 41) peuvent être mis en partie sur le compte d'une prescription trop timide puisqu'à dose supérieure nous n'avons plus les mêmes inconvénients.

Pour l'une (obs.40) l'hystérectomie a été nécessaire. Le diagnostic d'endométriose et de diverticulose utérine a été confirmé par l'anatomo-pathologiste.

Pour l'autre (obs.41) un second essai thérapeutique par MO cette fois a été entrepris. La malade n'a pas été revue.

3e groupe : traitements mixtes - 12 cas

I) L'arrêt des troubles hémorragiques a été obtenu dans 7 cas, soit une proportion de 58,5 p.cent.

I°- Résultats excellents selon les normes définies plus haut : 1 cas

obs.36 : résultats favorables sous NOREO (10 mg/24 h durant 60 jours) ; ménopause acquise, sans trouble après une cure continue de MO (2 mg/24 h pendant 60 jours également) l'aménorrhée persiste, 2 mois après l'arrêt du traitement.

2°- Résultats favorables : 3 observations

- 2 fois (obs.33 et 37) des menstruations normales ont été rétablies chez des malades jeunes (3 cycles de recul) mais non sans inconvénient, surtout après MO

- Dans le premier cas, c'est en fin de compte, l'association des deux progestatifs à raison de 5 mg/24 h chacun en deuxième partie du cycle qui, seule a pu venir à bout d'hémorragies persistantes malgré l'essai consécutif des deux produits à doses élevées.

- Dans le second cas, le NOREO n'avait eu qu'un succès temporaire quoiqu'éclatant (10 mg/24 h durant 60 jours) ; la MO en cure continue à doses dégressives consolide les résultats.

- La malade qui présentait des métrorragies après usage intempestif d'hormones (obs.34) a été traitée d'emblée avec de faibles doses de NOREO (5 mg/24 h pendant 60 jours) sans résultat. Un traitement continu par MO à doses dégressives rétablit le cours normal des choses au prix d'une augmentation de poids non négligeable chez une vendeuse d'un grand magasin parisien.

3°- 3 résultats favorables en cours de traitement

obs.28 : aménorrhée de 3 mois sous MO (cure continue à dose dégressive) ; manifestations d'intolérance nombreuses et polymorphes en grande partie liées au terrain psychique particulier. Une cure secondaire par le NOREO est parfaitement tolérée mais laisse persister un saignement minime d'allure périodique.

obs.30 : récidive des métrorragies après arrêt d'une première cure par MO (cure con-

tinue à dose dégressive). Le NORÉO (10 mg/24 h pendant 132 jours) permet après quelques saignements épisodiques d'obtenir une aménorrhée sans trouble.

obs.38 : après reprise des troubles hémorragiques et douloureux au cours du 2e mois de traitement par NORÉO, à raison de 10 mg/24 h, un traitement par MO (cure continue dose dégressive) semble bénéfique.

II) L'arrêt des troubles hémorragiques n'a pas été obtenu dans 6 cas, soit 54,5 p.cent

I°- Les récidives : 2 cas

obs.31 : malade de 55 ans présentant des hémorragies abondantes mais ayant, par leur espacement régulier, tous les 20 jours, le caractère de menstruation. Une cure continue à doses dégressives de MO (5 mg/24 h pendant 15 jours - 2 mg/24 h durant 192 jours) rétablit une "menstruation" normale en abondance et en aspect, tous les 28 jours environ ; toutefois de graves inconvénients liés à l'emploi de la MO font préférer le NORÉO pour la poursuite d'une thérapeutique dont le but était d'obtenir la ménopause. Cette cure complémentaire (5 mg/24 h pendant 36 jours - 15 mg/24 h pendant 38 jours) se solde par un échec : reprise du syndrome hémorragique initial sous traitement. Un nouvel essai de MO (2 mg/24 h pendant 152 jours) semble une réussite. En fait, récidive de l'hémorragie après 6 mois sans traitement.

obs.32 : malade de 50 ans, présentant de graves méno-métrorragies. La MO redonne, là encore, une apparence de menstruation normale durant 3 mois (5 mg/24 h pendant 63 jours - 2 mg/24 h pendant 50 jours). Les hémorragies reprennent peu après l'arrêt du

traitement et persistent sous NOREO (10 mg/24 h).

Il est à noter que, dans ces deux cas, assez comparables, il existe une grande similitude entre les deux malades : même morphologie longiligne avec maigreur, même terrain anxieux, même asthénie. Toutes les deux ont été régulièrement et normalement réglées jusqu'à la cinquantaine. Ni l'une ni l'autre ne présente, à un examen approfondi, de lésions organiques manifestes. Enfin, la persistance de saignements rythmés sous traitement progestatif est un probleme sur lequel il nous faudra revenir.

2°- Les échecs : 3 cas

- dans le premier (obs.29) la MO en cure continue à dose dégressive n'apporte aucun résultat. Le NOREO (10 mg/24 h) n'empêche pas, malgré une amélioration spectaculaire, la reprise de l'hémorragie au 2e mois du traitement.

- dans les deux autres cas (obs.35 et 39) le NOREO, (10 mg/24 h pendant 40 jours pour l'une, 60 jours pour l'autre) comme la MO, ensuite, restent sans effet curatif. Devant la persistance des hémorragies on a du se résoudre à l'hystérectomie. Lors de l'intervention il n'a été retrouvé aucune lésion importante restée insoupçonnée, qui eût pu expliquer la résistance au traitement.

o

Résultats à l'actif de chacun des progestatifs essayés

Nous devons :

I) à la METHYLOESTRENOLONE prescrite 39 fois

I°- La guérison des troubles hémorragiques dans 26 cas (69,5 p.cent)

- 10 résultats parfaits
  - 5 ménopauses confirmées, sans troubles
  - 5 reprises de cycles réguliers terminés par des menstruations normales ;
- 13 résultats satisfaisants
  - 2 ménopauses confirmées
  - 5 aménorrhées persistantes, sous traitement
  - 6 rétablissements de cycles normaux
- 3 résultats encourageants (recul insuffisant)

2°- Les mauvais résultats sont au nombre de 13 (30,5 p.cent)

- 6 récidives
- 7 échecs

II) au NORETHYNODREL prescrit 16 fois

I°- La guérison des troubles hémorragiques dans 6 cas (37,4 p.cent)

- 1 résultat parfait : aménorrhée acquise sans trouble
- 5 résultats encourageants (recul insuffisant)

2°- Les mauvais résultats sont au nombre de 10 (62,6 p.cent)

- 1 récidive
- 9 échecs

Il nous faut, à la sécheresse de ces chiffres, adjoindre un premier commentaire.

S'il nous était relativement facile d'expérimenter la MO, progestatif employé depuis quelques années et dont le mode d'emploi est

connu de tous, il n'en était pas de même pour le NOREO dont la posologie est encore discutée ; les doses employées tout d'abord étaient trop faibles pour un effet durable sur l'endomètre. Nous nous sommes heurtés aux difficultés soulevées par l'apparition d'hémorragies sous traitement.

D'autre part, les cas nécessitant l'emploi successif de nos deux progestatifs étaient des cas difficiles par essence et c'est dans ce groupe que se recrute le plus grand nombre d'échecs attribués séparément à chaque médicament, ci-dessus.

o

o o

EFFETS BIOLOGIQUES DU TRAITEMENT PROGESTATIF

Nous avons groupé sous cette rubrique les résultats des examens paracliniques pratiqués pendant le traitement ou peu après son interruption.

Il est à remarquer d'emblée la grande concordance qui se manifeste entre ces résultats et ceux de la clinique : en cas de succès clinique on constate au niveau de tous les récepteurs étudiés une remarquable action progestative :

- l'endomètre a des tubes inertes mais son chorion est souvent déciduiforme ;

- le colposcopiste voit régresser les ectopies cervicales et cicatriser les lésions bénignes de l'exocol

- les frottis vaginaux sont constitués avant tout de cellules des couches les plus profondes de l'épithélium

- la température basale, enfin, est en permanence au-dessus de 37°

Nous avons pu noter, dans notre propre expérience :

- 12 fois le résultat de biopsie endométriale

- sous traitement par MO

5 fois l'endomètre était inerte, sans activité fonctionnelle (obs. 1, 25, 27, 30 et 34) réalisant "l'atrophie par épuisement" décrit par ROLLAND dans des cas semblables.

2 fois l'endomètre présentait un etat de métaplasie déciduiforme avec oedeme du chorion (obs. 14 et 27 au 2e mois du traitement)

- sous traitement par NOREO

1 fois l'endomètre était au repos (obs.31)
1 fois chorion turgescent - tubes inertes (obs.28)

dans les 3 autres cas qui correspondent tous à des prélèvements faits en période hémorragique, en cours de thérapeutique toutefois, l'endomètre était de type franchement folliculinique (obs.40 et 41), voire même en état d'hyperplasie folliculinique microkystique (obs.34)

- 11 colposcopies ont été pratiquées, généralement de façon systématique, en fin de traitement progestatif.

- sous traitement par MO

I) 4 fois : le col, examiné au départ, a été revu après 2 ou 3 mois de prise médicamenteuse

2 fois il était resté normal (obs. 1 et 20)
2 fois on a pu constaté la régression d'une ectopie connue auparavant (obs.23 et 32)

II) Dans 3 autres cas il n'y avait pas eu de colposcopie avant traitement progestatif; on constatait au cours de celui-ci :

- une atrophie de l'exocol (obs.31)
- une épithélialisation (obs.30)
- une seule fois (obs.17) il existait une ectopie et des séquelles glandulaires de remaniement cicatriciel ancien.

- sous traitement par NOREO

des 2 cas examinés avant et après traitement,
l'un (obs.35) montrait une régression de l'ectopie et une disparition de la zone de métaplasie observées naguère

l'autre au contraire (obs.38) montrait une extension de l'ectopie.

- sous traitement successif par les 2 progestatifs

2 cas encore où le col a pu être examiné avant traitement et au cours de chaque essai thérapeutique :

l'un des cols présentait au départ une ectopie (obs.36) il n'y a eu aucune cicatrisation sous NOREO; par contre l'ectopie a disparu sous MO

dans l'autre cas (obs.34) l'inverse s'est produit à propos d'une cicatrice dysplasique et d'une zone iodo-négative à contours nets.

En ce qui concerne la cytologie vaginale

- nous avons pu réaliser une série de frottis systématiques en cours de traitement chez 16 patientes

I) sous MO : 6 cas (obs.1, 17, 19, 20, 22 et 36)

5 fois les frottis étaient composés pour 90 p.cent ou plus de cellules des couches pro-

fondes. Dans 2 cas (obs.1 et 36) on pouvait constater 100 p.cent de cellules basales 1 mois après le début du traitement.

1 fois l'on a pu constater au 3le jour du traitement une discrète poussée éosinophilique qui a précédé de 7 jours un épisode métrorragique (obs.17 - cf.courbe).

II) sous NOREO : 3 cas (obs.40, 41 et 42)

A chaque fois on a constaté la persistance d'éléments des couches superficielles en grand nombre. Pour l'obs.40 on note même "sang - état folliculinique permanent". Il est à déplorer que la malade dont l'observation porte le n°42 ait cessé tout contrôle cytologique après l'augmentation de sa dose quotidienne de NOREO car son cas est devenu alors favorable et nous aurions pu établir des comparaisons avec les effets obtenus sous faible posologie.

III) Parmi les femmes ayant eu un traitement mixte 7 courbes de frottis ont éte établies; nous en donnerons 2 exemples.

Nous pouvons dire là encore :

pour les 4 résultats favorables nous avons eu rapidement un pourcentage très élevé de cellules des couches profondes pourcentage qui s'est maintenu au cours des 2 traitements successifs (obs.30, 31, 34 et 37)

pour les 2 mauvais cas (obs.32 et 38) les formules restent essentiellement composées d'éléments superficiels.

Nous avons, enfin, une discordance d'action : alors que l'on constatait la persistance de nombreuses cellules superficielles sous NOREO, la formule évoluait ensuite, sous MO, vers des cellules plus profondes (obs.35).

Deux faits sont à mettre en exergue :

l'existence de poussée éosinophilique sous traitement lors de la survenue d'hémorragies même minimes

la rapidité d'action de la MO qui entraîne l'apparition de cellules basales de façon plus constante et plus précoce que le NOREO.

- Pour 13 cas nous n'avons comme contrôle qu'un frottis unique fait en fin de traitement ou après son interruption.

I) pendant la prise de MO

2 fois aspect de ménopause (obs.8 et 16)
1 fois : stimulation folliculinique notable (obs.4)

II) après interruption du traitement progestatif

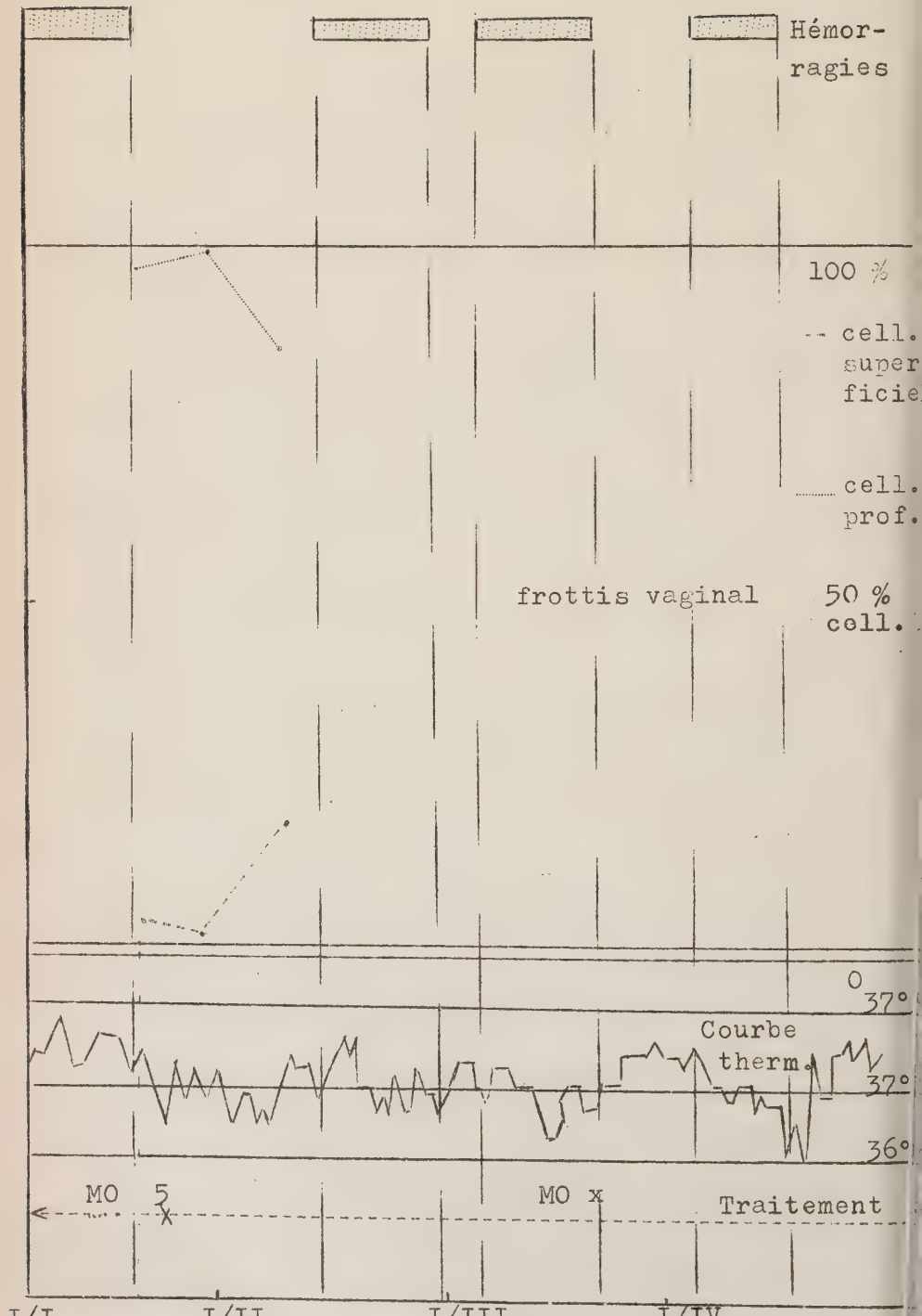
3 fois aspect de ménopause (obs.6, 26 et 31)
2 fois : stimulation folliculinique normale chez des femmes bien réglées depuis l'arrêt de la thérapeutique (obs. 19, 23, 27 et 37)
2 fois stimulation folliculinique faible (obs.5, 16).
1 seule fois (obs.22 - récidive sur le plan clinique) : stimulation folliculinique supérieure à la normale.

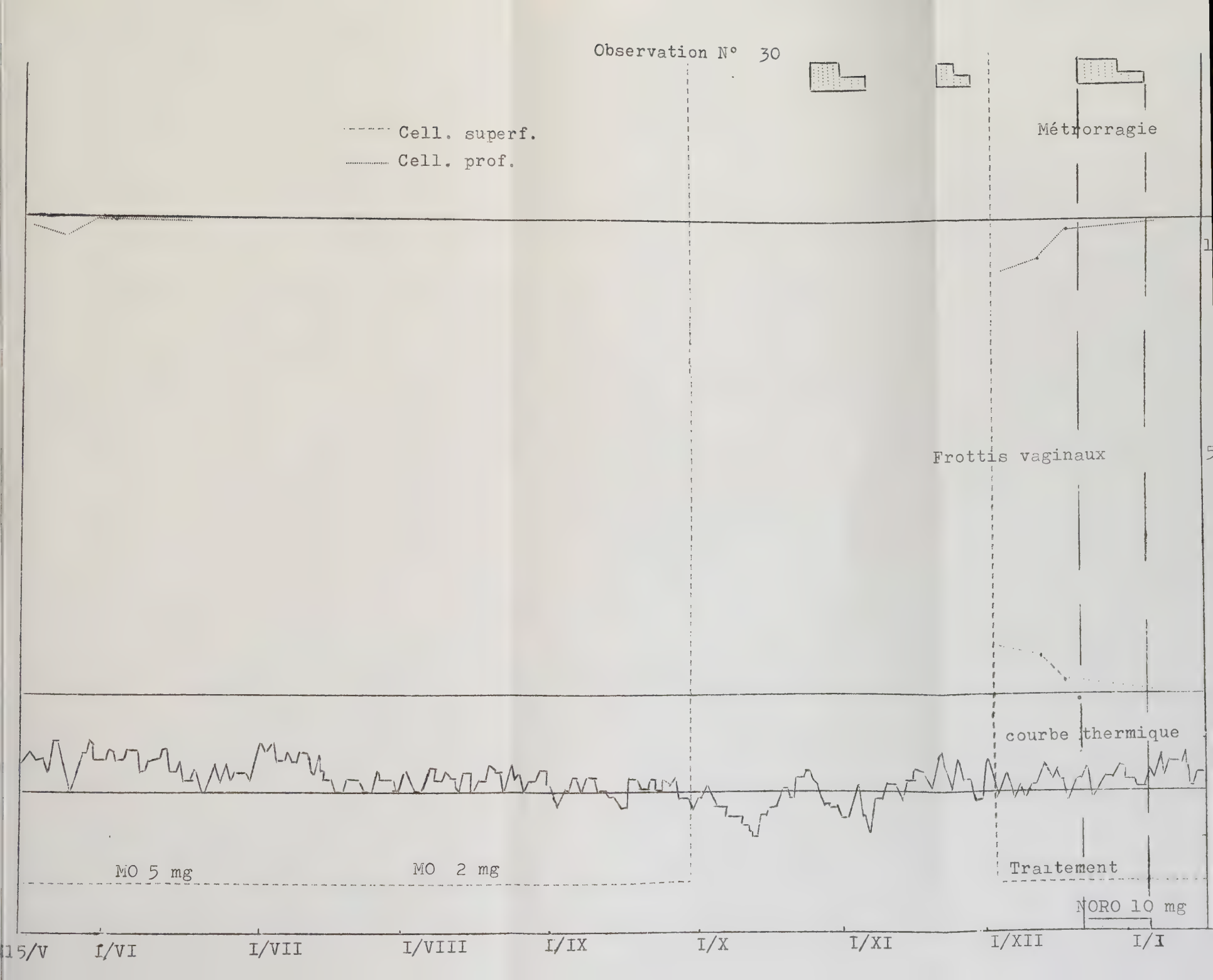
- Nous avons pu obtenir 22 fois l'établissement d'une courbe méno-thermique interprétable et sûre.

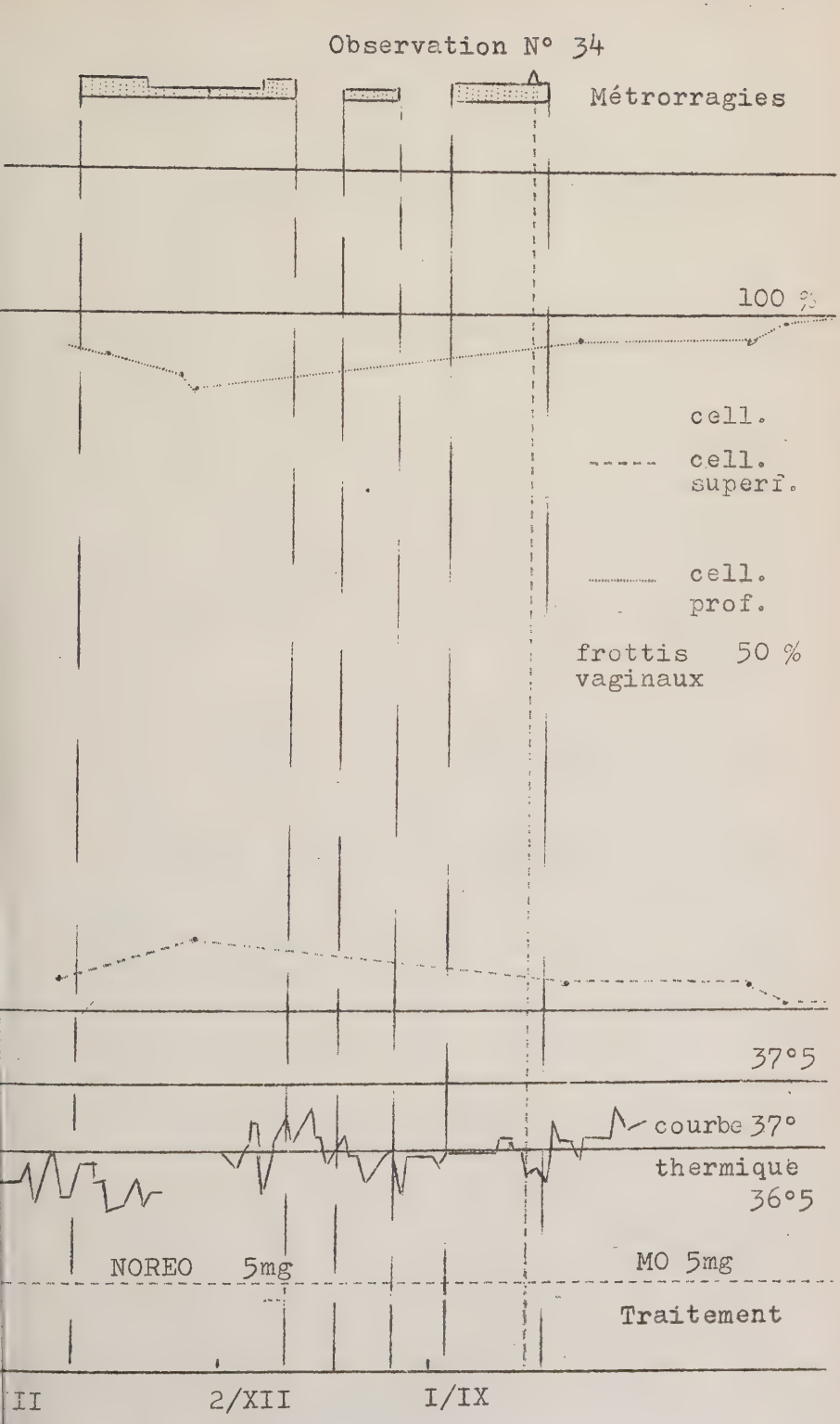
- Elle s'est avérée reguliere et normale (soit monophasique au-dessus de 37° sous traitement lorsque celui-ci était continu, soit biphasique en cas de traitement discontinu) dans 11 cas sur 22, soit 50 p.cent.

- Nous avons constaté les anomalies suivantes:

Observation N° 17




Observation N° 30
Cell. superf.
Cell. prof.
Métrorragie
Frottis vaginaux
courbe thermique
MO 5 mg
MO 2 mg
Traitement
NORO 10 mg
15/V
I/VI
I/VII
I/VIII
I/IX
I/X
I/XI
I/XII
I/I


Observation N° 34
Métrorragies
100 %
cell.
cell. superf.
cell. prof.
frottis vaginaux 50 %
37°5
courbe 37°
thermique
36°5
NOREO 5mg
MO 5mg
Traitement
II
2/XII
I/IX

3°- 1 fois (obs.28) un syndrome complexe fait de crises d'anxiété, de nausées et d'éructation ; la même malade met sur le compte de la médication 2 crises étiquetées tétanie qui ne se sont pas reproduites par la suite.

II) Au cours de traitements par le NOREO 6 cas d'intolérance (40 p.cent)

I°- 3 fois des algies diverses

- douleurs vagues (obs.31 à nouveau, obs.32)
- céphalée (obs.34)

2°- 4 fois des troubles digestifs

- vomissements au début du traitement rapidement calmés (obs.39, 40, 42)
- gastralgies (obs.31 toujours)

Les effets secondaires

Nous pouvions craindre étant donné la parenté chimique des produits expérimentés :

- des troubles de virilisation
- une intense action anabolique

I) au cours des traitements par la MO

I°- Effets virilisants :

5 malades présentaient avant traitement une hypertrichose avec répartition pilaire de type masculin : obs. 5, 10, 21, 31 et 42)

Nous avons eu à déplorer en cours de traitement :

- 5 fois une action néfaste sur le système pileux
  - 3 fois : apparition d'une hypertrichose (obs. 20, 25 et 30)

- 2 aggravations d'hypertrichoses existantes (obs.21 et 31)
- 5 fois la voix est devenue nettement plus rauque (obs. 7, 28, 31, 33 et 37)
- 2 cas d'acné manifestement apparue sous MO: obs. 10 et 33
- 1 fois, une régression importante et rapide du volume des seins (obs.4)
- 2 fois des modifications de la libido, beaucoup plus discutables : obs. 27 frigidité, obs.33 libido accrue

Nous avons donc sur les 39 traitements par MO, 12 fois un effet virilisant (30 p.cent).

2°- Effets anabolisants

3 malades présentaient une obésité lors du premier examen : obs. 7, 11 et 21.

Nous avons constaté sous traitement une prise de poids gênante (de 2 à 18 kg en quelques semaines) chez 18 femmes (46 p.cent) ce qui est très important.
(obs.3,4,5,6,7,8,11,20,21,25,26,30,31,32, 33,34,35,37).

3°- Nous avons eu à noter un troisième effet secondaire nocif : l'apparition sous traitement par MO d'hypertension artérielle permanente plus ou moins bien tolérée, dans 5 cas ; cette hypertension a persisté après interruption du traitement (12,8 p.cent).

- obs.3, 26 et 31 : pas de signes d'accompagnement
- obs.13 : hypertension et insomnie
- obs.37 : hypertension, crampes musculaires, bourdonnements d'oreille ; ces deux dernières manifestations cessent à l'arrêt de la médi-

cation mais les chiffres tensionnels restent élevés 15/9.

II) Au cours des traitements par le NOREO

I°- Aucun effet virilisant n'a été relevé de même qu'aucune accentuation des signes existants auparavant ; il y a eu regression de l'acné apparue sous MO (obs.33) et la voix modifiée des malades dont les observations portent les n°s 31, 33 et 37 a repris un timbre normal.

2°- Effet anabolisant

- Un seul cas marque une augmentation pathologique du poids, obs.37 : prise de 8 kg en 2 mois

- pour la malade dont l'observation porte le n°42 la prise de poids a été modérée ramenant la femme à son poids physiologique après amaigrissement.

3°- Nous n'avons constaté aucune action nocive sur la tension artérielle.

Les inconvénients d'une ménopause confirmée

Nous ne ferons entrer en ligne de compte que l'apparition de bouffée de chaleur sous traitement ou après traitement chez les malades en état d'aménorrhée presumee définitive ; nous avons constaté des résultats fort contradictoires.

I) La MO

I°- a été responsable de l'apparition de bouffées de chaleur dans 7 cas (18 p.cent)

- obs.20, 21, 31 et 33 : bouffées de chaleur pendant traitement

- obs.20 : aménorrhée sous traitement, vue en fin de cure ;

- obs.21 : malade jeune ayant réellement mal supporté la MO (obésité et hypertrichose aggravées, phénomènes vaso-moteurs régressant à l'interruption de la médication progestative)

- obs.31 : les bouffees de chaleur apparues sous MO disparaissent sous NOREO ; une seconde cure de MO les fait réapparaître mais elles cèdent spontanément au bout d'un mois de traitement.

- obs.33 : les bouffées de chaleur apparues sous MO chez cette femme parmi les plus jeunes ne régressent pas totalement lors de l'emploi simultané des 2 progestatifs en traitement discontinu.

- obs.6, 32 et 35 : bouffées de chaleurs après interruption de la thérapeutique progestative.

2°- Au contraire on a pu observer la disparition des bouffées de chaleur préexistantes dans 3 cas : obs.7, 16 et 34 ; l'aménorrhée définitive qui a suivi l'emploi de MO n'a pas entraîné la réapparition des troubles vaso-moteurs.

II) Le NOREO

I°- a été responsable de l'apparition de bouffées de chaleur dans 2 cas : obs.33 et 34 (13 p.cent).

2°- au contraire on a noté la régression de ce trouble dans 2 cas également : obs.31 et 32

III) En fait sur les 13 aménorrhées définitives durables obtenues grâce au traitement progestatif 2 seulement se plaignent de trou-

cation mais les chiffres tensionnels restent élevés 15/9.

II) Au cours des traitements par le NOREO

I°- Aucun effet virilisant n'a été relevé de même qu'aucune accentuation des signes existants auparavant ; il y a eu regression de l'acné apparue sous MO (obs.33) et la voix modifiée des malades dont les observations portent les n°s 31, 33 et 37 a repris un timbre normal.

2°- Effet anabolisant

- Un seul cas marque une augmentation pathologique du poids, obs.37 : prise de 8 kg en 2 mois

- pour la malade dont l'observation porte le n°42 la prise de poids a été modérée ramenant la femme à son poids physiologique après amaigrissement.

3°- Nous n'avons constaté aucune action nocive sur la tension artérielle.

Les inconvénients d'une ménopause confirmée

Nous ne ferons entrer en ligne de compte que l'apparition de bouffée de chaleur sous traitement ou après traitement chez les malades en état d'aménorrhée presumee définitive ; nous avons constaté des résultats fort contradictoires.

I) La MO

I°- a été responsable de l'apparition de bouffées de chaleur dans 7 cas (18 p.cent)

- obs.20, 21, 31 et 33 : bouffées de chaleur pendant traitement

- obs.20 : aménorrhée sous traitement, vue en fin de cure ;

- obs.21 : malade jeune ayant réellement mal supporté la MO (obésité et hypertrichose aggravées, phénomènes vaso-moteurs régressant à l'interruption de la médication progestative)

- obs.31 : les bouffees de chaleur apparues sous MO disparaissent sous NOREO ; une seconde cure de MO les fait réapparaître mais elles cèdent spontanément au bout d'un mois de traitement.

- obs.33 : les bouffées de chaleur apparues sous MO chez cette femme parmi les plus jeunes ne régressent pas totalement lors de l'emploi simultané des 2 progestatifs en traitement discontinu.

- obs.6, 32 et 35 : bouffées de chaleurs après interruption de la thérapeutique progestative.

2°- Au contraire on a pu observer la disparition des bouffées de chaleur préexistantes dans 3 cas : obs.7, 16 et 34 ; l'aménorrhée définitive qui a suivi l'emploi de MO n'a pas entraîné la réapparition des troubles vaso-moteurs.

II) Le NOREO

I°- a été responsable de l'apparition de bouffées de chaleur dans 2 cas : obs.33 et 34 (13 p.cent).

2°- au contraire on a noté la régression de ce trouble dans 2 cas également : obs.31 et 32

III) En fait sur les 13 aménorrhées définitives durables obtenues grâce au traitement progestatif 2 seulement se plaignent de trou-

bles de type ménopausique.

Les saignements intempestifs sous traitement

Nous avons commencé notre experimentation avec l'idée que les progestatifs entraînaient, par leur administration régulière et continue, une aménorrhée totale, durable. Par conséquent, l'apparition de saignements, si minimes soient-ils, en cours de traitement nous paraissait une éventualité redoutable, mettant en cause l'efficacité de notre thérapeutique. Nos malades partageaient cette opinion, inquiètes de voir resurgir les phénomènes hémorragiques qui les avaient amenées à consulter, qu'elles redoutaient et que nous avions entrepris de faire disparaître.

Mais nous avons été amenes à réviser notre point de vue, pourtant issu de lectures de l'abondante littérature parue sur le sujet. En effet, dans notre expérience, les saignements sous traitement continu ont été d'une fréquence étonnante.

I) sur les 36 malades traitées par MO de façon continue pendant le cycle 19 ont présenté des métrorragies soit une proportion de 52,7 p.cent.

II) sur les 16 malades traitées par NOREO de façon continue pendant tout le cycle 14 ont présenté au moins une fois un écoulement sanglant sous traitement soit 77,4 p.cent.

En fait il nous faut distinguer deux éventualités très différentes :

I) d'une part, la persistance d'hémorragies vraies aussi redoutables par leur abondance et leur répétition que les méno-métrorragies qu'il nous fallait traiter ; là, résident

les véritables échecs : ils ne sont pas nombreux en définitive 8 cas sur 43 malades traitées (18 p.cent) ; parmi ces échecs 3 seulement nous ont paru définitifs, irrémédiables puisque sur toutes nos malades il n'y a eu que 3 hystérectomies (7 p.cent).

II) d'autre part nous distinguerons les petits saignements plus ou moins rythmés rappelant parfois des règles normales. Ils ont toujours eu un caractère d'absolu bénignité et se sont rapidement espacés lorsque nous avons prolongé le traitement. Ils ne peuvent faire présumer en rien de l'issue du traitement.

Ces hémorragies minimes survinrent chez 15 des malades traitées par MO : on ne compte guère plus de 3 fois de suite cette apparence de menstruation. Parmi les 16 malades traitées par NOREO on remarque 4 fois les mêmes incidents sur les 14 malades qui ont eu des métrorragies en cours de thérapeutique.

Forts de cette expérience, il ne nous restait plus qu'à édicter comme une règle absolue, la necessité de tenir nos malades au courant de cette probabilité de saignement. En effet, dans cette categorie de malades nous avons affaire le plus souvent à des femmes facilement angoissées, entretenues dans un état de cancérophobie par la presse et les ouvrages de vulgarisation. A moins de les rassurer à l'avance nous nous exposons à les voir arrêter spontanément une thérapeutique qu'elles jugent incomplète. Nous n'aurons pas non plus de ce fait à vaincre leur inquiétude, voire leur scepticisme pour obtenir l'indispensable poursuite du traitement.

Nous considerons donc comme tolérable à l'heure actuelle tout saignement d'allure pé-

riodique ou non qui se produit en cours de traitement mais n'entraîne pas de risques de spoliation sanguine et nous permet de poursuivre la thérapeutique. Nous atteignons ainsi notre but qui est d'éviter le recours à la chirurgie mutilatrice pour un trouble purement fonctionnel et essentiellement passager.

Nous pouvons cependant espérer réduire la fréquence de cet incident fâcheux surtout sur le plan psychologique. Il nous est apparu évident que la posologie instituée au début de notre expérimentation du NOREO etait trop faible et que nous pouvions avec avantage doubler les doses quotidiennes sans pour cela être gênés par des phénomènes d'intolérance plus fréquents. Nous aurons peut-être alors, en ce qui concerne les métrorragies sous traitement, un pourcentage voisin de celui qui a été constaté pour les traitements par MO. Mais la présence d'oestrogène avec la NOREO nous incite à penser qu'il vaut mieux réserver cette médication aux plus jeunes de nos patientes et renoncer aux traitements continus.

Nous nous sommes demandes ce que signifient ces saignements survenant en pleine imprégnation progestative. Nous avons relevé à leur sujet un certain nombre de faits qui ont paru intéressants. Nous les voyons surgir de façon bien souvent cyclique. Ils s'accompagnent des mêmes phénomènes subjectifs et objectifs qui constituent, chez la femme réglée, le syndrome pré-menstruel. (cf. obs.30 et 34). On note, à leur apparition, une chute thermique passagère alors que, nous l'avons vu, l'hyperthermie est un des signes les plus constants et les plus fidèles de l'action progestative des produits expérimentés. Les frottis vaginaux contiennent alors une nota-

ble proportion de cellules éosinophiles. Enfin la biopsie de l'endomètre faite quelques temps après le début de l'écoulement montre une action folliculinique élective et intense. Tous ces faits observés sont de courte durée de l'ordre de celle d'une menstruation normale. Tout se passe comme si, brutalement, les progestatifs, pris de façon régulière, n'avaient plus aucune action ni locale ni générale. Fait plus troublant cette inactivation apparente n'est que passagère et l'imprégnation progestative se rétablit d'elle-même au bout d'un temps tres court.

Le problème reste entier quant à l'origine de ce trouble d'utilisation périodiquement constaté en début de traitement. Il nous sera bien difficile de savoir ce que deviennent les substances médicamenteuses non utilisées puisque les auteurs cherchent encore la forme d'élimination de ces stéroïdes progestatifs d'origine exogène.

On ne peut qu'avancer quelques hypothèses calquées sur le mécanisme mal connu de l'équilibre hormonal habituel, pour tenter de saisir le pourquoi de l'absence d'action épisodique de notre médication. On peut penser qu'en début de traitement l'endomètre plus ou moins bien préparé, plus ou moins réceptif en lui-même ne subit qu'une transformation lutéinique incomplète. Celle-ci aboutit alors, par des processus ressemblant à ceux de la menstruation normale, à une destruction des structures édifiées. Mais il n'y aurait là qu'un phénomène localisé purement endométrial qui cadre mal avec les faits révélés par l'expérience : l'inutilisation, alors que l'apport exogène ne varie pas, se fait sentir à tous les niveaux.

On peut envisager, de la même façon théorique, des phénomènes plus complexes. Au stade initial du traitement l'action anti-oestrogène et l'action antigonadotrope des progestatifs de synthèse freinent le courant à sens unique établit par le déficit lutéal. Il se produit alors une ébauche de reprise du cycle. Au bout d'un temps donne, en l'absence de la brusque poussee progestative caractérisant le début de ba gestation, les phénomènes menstruels de baisse hormonale se trouvent à nouveau réalisés conduisant peut-être ipso facto à une inactivation des hormones circulantes par le jeu de déviations métaboliques. Au bout d'un certain temps l'imprégnation progestative continue agit par sommation et il persiste seulement l'effet lutéal, que rien ne vient plus contre-balancer.

Quoiqu'il en soit, nous avons appris à considérer les saignements sous traitement comme des incidents inoffensifs lorsqu'ils se présentent avec une abondance très faible ; ils ne nuisent en rien aux bons résultats de la thérapeutique. Mais nous pensons qu'il s'agit d'incidents fréquents dont il nous faut, répétons-le, tenir les patientes au courant.

o

Nous conclurons ce paragraphe en rappelant les caractéristiques des deux corps de synthèse étudiés ici :

- La METHYLOESTRENOLONE est bien tolérée.

Son emploi en cure continue ne soulève pas de grosses difficultés ; les saignements intempestifs sous traitement sont bénins et vite taris.

Elle constitue la médication de choix dans le traitement des hémorragies de la préménopause lorsque l'on souhaite arriver à une aménorrhée définitive.

Par contre, elle entraîne souvent des effets secondaires importants : virilisme pilaire, prise de poids très mal acceptée des femmes et surtout menace constituée par l'installation d'une hypertension artérielle permanente irréversible, peu influencée par les thérapeutiques habituelles.

- Le NORETHYNODREL, au contraire, apparaît dépourvu ou presque d'effets secondaires nocifs.

En revanche la tolérance est moins bonne.

Les cures continues nous ont déçus ; les hémorragies sous traitement viennent gêner la conduite thérapeutique.

Nous pensons qu'il faut réserver ce progestatif aux consultantes jeunes ; grâce à l'association oestro-progestative qu'il réalise nous pouvons espérer un rétablissement de cycles normaux après son emploi. Nous nous rangeons à l'avis de tous les auteurs et convenons qu'un traitement discontinu est beaucoup plus souhaitable.

-:-

Abréviations

1° R. : Première règle

Règles { Intervalle/durée
Abondance : A
Caillot : C
Douleur : D

Foll : folliculine

Lut : lutéinique

BE : biopsie endomètre

HSG : hystéro-salpingo-graphie

FV : frottis vaginal

TABLEAU I - MALADES TRAITEES PAR LA METHYLOESTRENOLONE

N° obs. nom âge	Antécédents	BILAN AVANT TRAITEMENT — Clinique — Signes fonct.	BILAN AVANT TRAITEMENT — Clinique — Examen	Laboratoire	TRAITEMENT
1 Madeleine Ma.... 55 ans	1°R: 16 ans (28/4 R)A + C ± (D + 1° jour II° pare R.A.A.: Ins. Aort.	Début : 1957 (irrégul. R)Durée 10 j (A+++ C+ Curetage	Corps utérin gros irrégulier Col normal C.T.monoph. ⩽ 37°	BE:(curetage hémostatique E.Foll.moyen Colposcopie:Col normal FV: Foll. N	2 mg 16/V/ → 29.7.61 100 j.
2 Marguerite Gi... 50 ans	VIII° pare	Début : 1951 (Androgènes) Gonado-chorionique. Freinateur hypophys. Méno-métrorragie douleurs perm. insomnie. Asth.	Corps : N Col : gros kyste de Naboth HTA : 15/10	BE : (1951) hypolutéinie	5 mg 21/1 → 20.2.60 30 j.
3 Sabine Si... 41 ans	I°R : 10 ans II° pare 1 Avt.spontané Déportée	Début:1960 métrorragie unique	Corps : N col : kyste de Naboth	FV: inflammation	5 mg 15° à 24° j janv à août 60 7 cycles 1 mg 13° à 26° j nov 60 à jan 61

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
R en mai traces de sang Juin Aménorrhée depuis	> 37° sous Tt	BE: E.inactif-Fibrose du chorion (2°mois de Tt) Colpo: col normal FV : 100 % cell. basales en 30 jours	rares bouffées de chaleur au début du Tt = 0 ensuite	Exc. Ménopause recul : 6 mois
Saignement sous Tt comparable à RN (Tt poursuivi) Tension mammaire Douleur - asthénie				Fav. Saignement tolérable Sous Tt
R.N. Métrorragie = 0			Douleur pelv. Céphalée - HTA 15/9 Prise de poids	R (Tt discontinu)
Reprise du Tt pour récidive tout rentre dans l'ordre			HTA persiste seule ⟶	reprise du Tt

n°obs. nom âge	Antécédents	BILAN AVANT TRAITEMENT			TRAITEMENT
		Clinique		Laboratoire	
		Signes fonct.	Examen		
4 Margueri-te Sc... 42 ans	1°R : 12 ans (30/5 R)A + C + (D = 0 III° pare Sept.à per-fringens 1950	Début : 1960 métrorragie unique	Corps : myome de la corne droite Col : géant	BE : aspect déciduiforme oedème du chorion HSG:cavité déformée	1 mg 14.12.60 à 25.4.61 140 j.
5 Anne Ma... 53 ans	Fibro-myome: 1955	Début : 1960 (Androgènes) Freinateur hypophysaire (20/8 R)A++ C+ (D = 0 Insomnie	Corps) Col (N HTA : hypertrichose		5 mg 40 j 2 mg 90 j 1959-1960 --- 5 mg 15 j 2 mg 60 j 1961
6 Renée La... 54 ans	1°R : 13 ans (25/4 R)A+ C= 0 (D+ 1° jour IV° pare	Début : 1948 (Androgènes) Radiothér.hypo. Freinateur hypophys. hémorragie anarchique-bouffées de chaleur	Corps) Col (atrophie	BE:Oedème du chorion Tubes en dentelles HSG : N	5mg 15 j 2mg 120 j avril-août 1960 2 mg 30 j (sept.1960)sept.1961

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
Saignements minimes comparables aux R: les 3 premiers mois aménorrhée ensuite	= 37° chute lors des saignements	FV : (unique- en cours de Tt : Foll +	Atrophie mammaire Prise de poids	Fav. Aménorrhée recul : 1 mois
Saignements id RN Récidive → nouveau Tt			Prise de poids	Exc. Aménorrhée
Aménorrhée hypertrichose non aggravée		FV : (unique en fin de Tt):Foll.basse	(stabilisation)	recul : 2 mois
Aménorrhée Tt repris en raison des bouffées de chaleur		FV (unique, en fin de Tt) Ménopause	Algies multiples - Prurit vaginal - Prise de poids Bouffées de chaleur à l'arrêt du Tt	Fav. Ménopause recul:12 mois

BILAN AVANT TRAITEMENT					
n°obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITEMENT
		Signes fonct.	Examen		
7 Aline Wo... 45 ans		Début : 1956 Freinateurs hypophysaires Métrorragies Bouffées de chaleur - diarrhée "Gonflement" ++ seins	(Corps : gros)Col : N Glaire ++	FV : Foll. > N	5 mg 4.III à 13.5.61 69 j.
8 Jeanine Ro... 40 ans	1°R : 13 ans (26/2 R)A+ C=0 (D = 0 II° pare 1 avt.spontané	Début : 1957 (26/8.10 R)A++ C = 0 (D = 0	(Corps N)Col CT.Riphas.: Plateau 3jours	HSG : N FV : Foll < N Dosages : Foll < N	1 mg 1 cycl. 5 mg 3 cycl. 15° à 24°j. 1959 5 mg mars-av.60 60 j. 5 mg 18 - 25.7.60
9 M.Louise Ch... 49 ans		Début : 1960 (20/15 R)A++ C=0 (D = 0	Corps: gros irrégulier Col : gros kystes de Naboth Douleur au TV		5 mg 20 j 1 mg 90 j mars-mai 60 2 mg 70 j 10.X-20.12.60

BILAN APRES TRAITEMENT				
Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
Aménorrhée Bouffées de chaleur = 0 Diarrhée = 0			voix enrouée Prise de poids	FAV. aménorrhée Fin de Tt
R.N sous Tt	Biph. N		Prurit vaginal	Exc.
Aménorrhée	monoph.>37	FV (unique - en cours de Tt) ménopause	RAS	Grossesse : Accouchement : N à terme : 20.5.61
R : 7.8.60	montée 24/8		RAS	Enfant : N
Aménorrhée			douleur mammaire prise de poids	Exc. R.N.
(cure de consolidation)			RAS	recul : 6 mois

BILAN AVANT TRAITEMENT					
n°obs. nom âge	Antécédents	Clinique — Signes fonct.	Clinique — Examen	Laboratoire	TRAITEMENT
10 Marie Ca... 38 ans	1° R : 13 ans R :irrégulières Nullipare Tuberculose pulm.	Début : 1958 (Méthergin)Oestrogène (Cortisone Métrorragie unique	Corps:molesse++ Col : N Hypertrichose	BE : hyperplasie simple Foll. HSG: cavité utérine dilatée FV: Foll > N	5 mg 15° - 24°j. avril-sep.59 nov.déc.59 7 cycles 2 mg 15° - 24°j. janv.août 60 8 cycles
11 Yvonne Mi... 51 ans		Début : 1959 R (20/5)A+ C =0 (D = 0 Obésité	Corps : N Col :kystes de Naboth H.T.A.	BE: E.Foll. moyen Invaginations HSG: N FV : Foll > N	5mg 15 j 2mg 128 j. 23.5 - 14.X.60 5mg 15 j 2mg 68 j 20.6 au 20.9.61
12 Hélène Sm... 40 ans	1°R : 12 ans (28/4 R)A+ C=0 (D = 0 III° pare 1 Avt spontané	Début : 1955 R (20/10)A++ C=0 (D+pré)et I°j Nervosité	Corps : N Col : gros Douleur au TV	BE: hyperplasie simple Foll. HSG: N	5 mg 15 j 2 mg 90 j 1.6 au 31.8.61

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
R.N.	Biph.N		Prurit vaginal Acné	Fav. R.N.
R.N. (hypertrichose non aggravée)	Biph.N		RAS	sous Tt discontinu
Aménorrhée			Obésité aggravée	Fav.
3 métrorragies en 1 ans Aménorrhée (HTA non aggravée)			Obésité aggravée	Aménorrhée fin de Tt
Saignements id.R. sous Tt Après arrêt D++	Biphasique			Fav. R.N. recul : 2 mois

BILAN AVANT TRAITEMENT					
n° Obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITE-MENT
		Signes fonct.	Examen		
13 Gisèle Pa... 42 ans	1° R : 12 ans II° pare 1 Avt.spontané	Début : 1958 (20/5 R)A++ C+ (D = 0	Corps : irrégulier Col : N	HSG : N FV : Foll. N	5 mg 15 j 2 mg 90 j 16.2.- 15.5.61
14 Léa Ma.. 50 ans	I°R : 11 ans (30.8 R)A+ C=0 (D = 0 V° pare	Début : 1958 (30/8 R)A+++ C+ (D+	Corps : N Col (gros)kyste (pédiculé Glaire +++	HSG : myome FV : Foll > N	5 mg 15 j 2 mg 90 j 17.3 à 26.5.61 5 mg 14 j 27.5 à 9.6.61
15 Gisèle Co... 42 ans	(30/8 R)A+ C=0 (D = 0 II° pare	Début : 1960 (23/8 R)A+++ C+++ (D = 0 métrorragie	Corps : N Col : gros ectropion Glaire +++ CT Biph.: plateau :3 j	FV : Foll > N	2 mg 18°- 26° j fév.-mars 1961 2 cycles

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
Métrorragies minimes du 28.2 au 9.3.61 Aménorrhée jusqu'au 20.5.	> 37° sous Tt Biph.ap. son arrêt		Douleurs pelviennes HTA : 16/11 insomnie	Fav. R.N. recul : 6 mois
Métrorragies ++ Douleur pelv.		BE : Métaplasie déciduiforme Oedème du chorion		Echec
Métrorragies ++				
R.N. Métrorragies = 0	Biph. N			Exc. R.N. recul : 2 mois

n°Obs. nom âge	BILAN AVANT TRAITEMENT — Antécédents	Clinique — Signes fonct.	Clinique — Examen	Laboratoire	TRAITEMENT
16 Marcelle Ca... 53 ans	I°R : 12 ans (25/4 R)A+ C = 0 (D = 0 II° pare 1 Avt.spontané	Début : 1960 Métrorragie unique Nervosité Tension mammaire -Bouffées de chaleur	Corps : gros Col : kyste de Naboth	FV: ménopause débutante	5 mg 18.2 .60 30.I.61 346 j.
17 Suzanne Gi... 40 ans	I°R :12 ans (28/6 R)A+ C=0 (D+ I° pare	Début : 1958 (androgènes) (24/15 R)A+++ C++ (D+++ asthénie	Corps : gros Col : N	HSG : myomes FV: Foll < N	5 mg 15 j 2 mg 90 j 4.I. à 14.6.61
18 Emilienne Da... 39 ans	I°R : 16 ans (30/6 R)A+ C=0 (D+ pré.m. II° pare	Début : 1958 (progestérone) hémorragie anarchique syndrome type pré-menst.complet,intense	Corps : gros Col : N CT.Biphasique	BE: oedème du chorion HSG: N Dosages (stéroïdes : N (5 US<FSH) <25 US	5 mg 15°-25°j avr.juin 60 3 cycles

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
2 saignements minimes sous Tt Aménorrhée ensuite SF = 0		FV-(unique en cours de Tt) Ménopause -(unique apres Tt) Foll basse		Exc. Aménorrhée recul: 2 mois
Saignements réguliers comparables aux RN Douleur = 0 Après interruption:cycles courts	Biphasique	Colposcopie : ectopie remaniement cic.ancien FV : cf.courbe		Fav. R.N. fin de Tt
R.N. sous Tt SF = 0	Biphas.N			R (Tt discontinu) —> reprise du Tt

BILAN AVANT TRAITEMENT					
n°Obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITEMENT
		Signes fonct.	Examen		
19 Madeleine Vi... 41 ans	I°R : 12 ans (28/6 R)A++ C=0 (D = 0 II° pare + 2 Avt.volontaires	Début : 1961 (15/10 R)A++ C++ (D = 0 Asthénie Amaigrissement	Corps : gros dur Col : gros kyste de Naboth HTA	BE: E.Foll.de croissance HSG : myomes Colposcopie : remaniement ancien FV : Foll <N	5 mg 15 j 2 mg 90 j 10.5 à 31.8.61
20 Odette Gu... 47 ans	I°R :11 ans (23/5 R)A+++C+ (D++ I°j I° pare 1 Avt.volont.	Début : 1961 Pollokiménorrhée	Corps : irrégulier Col : exocervicite Douleur au TV.	HSG : myomes Colposcopie : col normal	5 mg 15 j 2 mg 75 j 25.2. à 9.5.61
21 Gilberte Me... 37 ans	I°R : 14 ans (25/5 R)A++ C=0 (D+ I°pare-1Avt.vol. Ovart.D.1948	Début : 1959 (Androgènes) Frein.hypophy. (14/4 R)A++ C+ (D+++ Obésité	Corps) Col (N Hypertrichose CT.Biphasique	Dosages: stéroïdes N	5 mg 15 j 2 mg 60 j 29.1. à 20.4.61

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
Saignements réguliers comparables aux RN HTA non aggravée		FV - cell.profondes > 90 % après Tt : Foll.N		Exc. R.N. recul : 1 mois
Aménorrhée		Colposcopie : col normal FV : cell.profondes > 90 %	Hypertrichose Prise de poids Bouffées de chaleur pendant le Tt	Fav. Aménorrhée fin de Tt
Métrorragies ++ Douleurs ++	> 37° malgré les métror.		Hypertrichose aggravée Obésité aggravée Bouffées de chaleur pendant le Tt	Echec arrêt spontané du Tt

BILAN AVANT TRAITEMENT					
n°Obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITEMENT
		Signes fonct.	Examen		
22 Eugénie Ma... 47 ans	I°R :16 ans ½ (Irrég./5 R)A+ C=0 (D = 0 III° pare 1 Avt volont. Péricardite-éthylisme	Début : 1960 Méthergin hémorragie anarchique	Corps -gros dur Col : N	BE: H.G.K. HSG (myome)hyperpl. Colposcopie:col normal FV:inflammation	5 mg 15 j 2 mg ? prise discontinue av.juin 61
23 Marie Ma... 51 ans	I°R : 17 ans (28/11 R)A+++ C=0 (D = 0 VII° pare 1 Avt.spont.	Début : 1960 hémorragie anarchique	Corps : gros dur Col : N	BE :thrombose capillaire HSG: myome Colposcopie : ectopie Dosages :stéroïdes N	5 mg 15 j 1 mg 120j nov.60 à avril 61
24 Andrée Cr... 46 ans	I°R :(11 ans (28/4= R (A+ C=0 (D = 0 II° pare	Début : 1956 RN Métrorragies	Corps : gros Col : gros épidermisé	BE: hyperplasie simple Foll. FV: faussée (hémorragie)	5 mg 15 j 2 mg 45 j 12.5 à 12.8.60

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
Saignements sous traitement		FV -cell.profondes >90 % -après Tt Foll.> N		R (Tt continu) reprise du Tt
Aménorrhée		Colposcopie : épithélialisation FV (unique- 1 an après Tt) Foll.N		Exc. R.N. recul : 12 mois
Aménorrhée				Exc. R.N puis ménopause recul: 16 mois

BILAN AVANT TRAITEMENT

n° Obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITEMENT
		Signes fonct.	Examen		
25 Paulette Ma... 40 ans	I°R : 12 ans (28/4 R)A+ C= 0 (D = 0 I° pare 2 Avt.volont. Ovariectomie G P.C.E.	Début : 1959 (Androgenes) Hémorragie anarchique	Corps : gros dur Col : N Douleur au TV	BE: E.Foll.Lut. congestif.Saillie intracavit. HSG :Cavité déf. Colposcopie : Col N FV : Foll < N Dosages:Foll > N	5 mg 15 j 2 mg 45 j 4.4 au 4.6.60
26 Suzanne Bo... 56 ans	II° pare 0	Début : 1960 curetage (Oestrogène) Métrorragie ap. 4 mois d'amén.	Corps) Col (N	BE : hyperplasie simple Foll. HSG : bords déchiquetés	5 mg 15 j 2 mg 90 j 8.5. au 23.8.60
27 Anna Br... 37 ans	nullipare	Début : 1960 (28/10 R)A+++ C+ (D++	Corps : irrrégulier Col : N Glaire ++	BE : E.Lut. HSG : cavité déformée	2 mg 15°- 25°j juil.sept. 1960 3 cycles 2 mg 145j 6.10.60 -

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
Métrorragies +++	< 37°	BE : E.indifférent	Hypertrichose Prise de poids	Echec d'un Tt continu → passage au NOREO
Aménorrhée sous Tt.		FV (unique- 3 mois après arrêt) Ménopause	Prurit vaginal HTA Prise de poids	R (Tt continu + 5 mois aménorrhée) →cure de consolidation
R : A +++ Saignements id RN Douleur = 0	>37°en plateau id.	BE :E.déciduiforme oedème chorion - E.inerte FV (unique après Tt) Foll.N	Frigidité Frigidité	Fav. RN recul: 2 mois

TABLEAU II - TRAITEMENTS MIXTES

BILAN AVANT TRAITEMENT					
N° Obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITEMENT
		Signes fonct.	Examen		
28 Fernande Bo... 46 ans	I°R : 12 ans (28/6 R)A++ C=0 (D = 0 V° pare	Début : 1955 (Androgènes) (28/6 R)A+++ C+ (D = 0	Corps : gros molesse ++ Col : irrégulier Cavité allongée	BE: E.Foll.interm. HSG : N FV: inflammation	MO 5 mg 20 j 2 mg 90 j 1 mg 88 j 20.1 au 18.9.61 NOREO 10 mg 130j 20 mg 77 j 19.9.61 au 5.4.62
29 Andrée Co... 55 ans	I°R : 13 ans (30/8 R)A+ C= 0 (D = 0 nullipare	Début : 1961 méno-métrorragie douleur	Corps : gros Col : N Cavité allongée	HSG : myomes Colposcopie : ectopie FV: faussé (hémorragie)	MO 5 mg 20 j 3 mg 60 j 17.6. au 27.9.61 NOREO 10 mg 27.10 au 15.11.61

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
Saignements minimes réguliers sous Tt puis aménorrhée durant 9 mois			Anxiété Nausées - éructation 2 crises de tétanie voix rauque	Fav.
Métrorragies minimes id. R.N		BE : tubes inertes chorion turgescent		Aménorrhée puis saignements tolérables sous Tt.
Saignements réguliers comparables aux R.N. Douleur = 0				Echec
Hémorragie Douleur ⟶ arrêt du Tt				arrêt du Tt

BILAN AVANT TRAITEMENT					
n° Obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITEMENT
		Signes fonct.	Examen		
30 Elise Ne... 44 ans	I° R : 13 ans (27/5 R)A++ C= 0 (D+ pré.m. I° pare 1958:ablation kyste bénin sein	Début : 1960 (27/5 R)A+++ C=0 (D - id. douleur(tension) mammaire "gonflement"	Corps : gros irrégulier D	FV: Foll > N Dosages : stéroïdes : N	MO 5 mg 103 j 2 mg 103 j 17.3. au 27.9.60 NOREO 10 mg 7.12.60 au 18.4.61 132 j.
31 Suzanne Cl... 55 ans	I°R : 17 ans (26/8 R)A++ C=0 (D = 0 II° pare 1959 :intervention mastose du sein	Début : 1959 (20/12 R)A++++ C=0 (D = 0 Asthénie	Corps : N col : gros kystes de Naboth Hypertrichose	BE: E.foll.moyen HSG : N FV : Foll > N	MO 5 mg 15 j 2 mg 192j 13.4. au 22.X.60 NOREO 5 mg 36 j 15 mg 38 j 22.X.60 au 5.1.61 MO 2 mg 152 j

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
Aménorrhée SF = 0	cf.courbe	BE : E. inerte Colposcopie : épithélialisation FV : atrophie (cf. courbe)	Hypertrichose Prise de poids	Fav.
2 saignements minimes précédés de SF ++ Aménorrhée ensuite	cf.courbe	FV : cf.courbe		Aménorrhée sous Tt.
Saignements id.R		FV : atrophie	Douleur pelv.Prurit-Hypertrichose++-voix enrouée Poids++-HTA-Bouf. de chaleur	R
Métrorragies ++		BE : E.inerte FV : atrophie (cytolyse ++)	(Voix-Poids:N) (B.de Ch=0) Douleurs-gastralgie-HTA persiste	Tt.interrompu depuis 6 mois
1 seul saignement Aménorrhée ensuite		Colposcopie: atrophie exocol FV : atrophie	aucun trouble mais HTA persiste	abstention

BILAN AVANT TRAITEMENT					
N°Obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITEMENT
		Signes fonct.	Examen		
32 Maximilienne Ca... 50 ans	I°R : 11 ans R (22/8)A++ C+ (D = 0 I° pare	Début : 1960 méno-métrorragie Asthénie Insomnie Céphalée Bouffées de chaleur	Corps : gros dur Col : N	BE :hyperplasie Foll.Lut. HSG :hyperplasie Colposcopie : ectopie FV :inflammation	MO 5 mg 6.3 j 2 mg 58 j 5.6 au 4.10.61 NOREO 10 mg 6.10 au 28.10.61 22 j.
33 Marguerite Wa.. 40 ans	R (32/8)A++ C+ (D+ Fibro-myome:	Début : 1942 (Androgènes) Cortisone Freinat.hypophys. Hémorragie continuelle R.reconnues : abondance Douleurs pelv.	Corps : N Col : kystes de Naboth CT Biphasique		MO 5 mg 16° 25°j 12 c. 5 mg 10 j 2 mg 90 j NOREO 5 mg-oct. 60 - mars61 150 j. NOREO MO 5 mg 5 mg 15° - 25° j mars-sept61

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
Saignements réguliers comparables aux RN Bouffés Ch.= 0	> 37°	Colposcopie : régression ectopie FV :ébauche cyclique	Prise de poids	R
Métrorragies +++ —> arrêt du trait.		FV : persistance cell.superf.	Douleur mammaire	passage à un 3°progestatif
R.très abondantes puis : petits saignements	irrégulière		voix rauque-acné -libido accrue Prise de poids	Fav
Saignements minimes irréguliers	> 37° chute lors des saignements		Bouffée de chaleur (régression des autres signes)	RN
R.N. douleur = 0	Biph. N		Bouffées de chaleur	sous Tt.

BILAN AVANT TRAITEMENT					
n°Obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITEMENT
		Signes fonct.	Examen		
34 Raymonde De... 50 ans	I°R : 18 ans (28/4 R)A+ C+ (D = 0 II° pare 2 Avt.volont.	Début : 1960 Androgènes Oestrogènes Métrorragie après aménorrhée Nervosité Asthénie	Corps : gros irrégulier Col : gros CT.monoph. < 37°	HSG : N Colposcopie: remaniement cic.ancien - cicatrice dys plasique FV:ménopause moyenne FSH ≤ 5 US	NOREO 5 mg 3.7 au 14.9.61 73 j. MO 5 mg 21 j 2 mg 120 j 16.9 au 5.11.62
35 Antoinette Ma... 42 ans	I°R : 11 ans (27/5 R)A++ C=0 (D++ V° pare Tuberculose	Début:1960 Métrorragies Douleurs permanentes Vertiges	Corps : N Col : N Douleur au TV	BE: hyperluteinie HSG : N Colposcopie : ectopie Remaniement cic.ancien FV:Foll > N	NOREO 10 mg 24.1 au 24.3.61 60 j MO 5 mg 15 j 2 mg 45 j 11 IV-13.6.61

Signes fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
Métrorragies +++	cf.courbe	BE : hyperplasie foll.micro-kystique Colposcopie : cicatrice invisible FV : cf.courbe	Céphalée Bouffée de chaleur	Fav.
Aménorrhée	cf.courbe	BE : E.atrophique Colposcopie : cicatrice invisible FV : cf.courbe	Prise de poids	Aménorrhée Recul: 2 mois
Métrorragies +++ Douleur +++	$\leq 37°$	Colposcopie : disparition ectopie		Echec
Aménorrhée Douleur persiste			Prise de poids Bouffée de chaleur entre les 2 traitements	Hystérectomie (aucune lésion anatomo-pathol.)

BILAN AVANT TRAITEMENT					
N°Obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITEMENT
		Signes Fonct.	Examen		
36 Lucienne An... 39 ans	I°R : 14 ans (30/5 R)A+++ C=0 (D = 0 VI° pare Ethylisme	Début : 1960 Métrorragies Lipothymies Asthénie	Corps : N Col :ectopie HTA : 16/10	BE: E.Lut. HSG: Poly.micro.diverticulose Colposcopie: ectopie FV : Foll > N	NOREO 10mg 15.11.60 au 15.1.61 60 j. MO 2 mg 24.I.61 au 24.3.61 60 j.
37 Madeleine In.. 39 ans	I°R : 12 ans (30/6 R)A+ C=0 (D+ IV° pare	Début : 1960 (30/12 R)A+++ C=0 (D +++	Corps : atrophie Col :dechiré synéchie	BE : aucune maturation Lut. HSG: endométriose ? Colposcopie: remaniement cic.ancien	NOREO 10 mg 28.1. au 29.3.61 60 j. MO 5 mg 14 j 1 mg 40 j 12.4 au 6.6.61

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes Fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Resultats
Saignements minimes	> 37° sous Tt	Colposcopie : pas de cicatrisation		Exc.
Aménorrhée	> 37° sous Tt	Colposcopie : remaniement cic.N FV : 100 % de cell. basales en 30 jours		Aménorrhée recul : 2 mois
Aménorrhée Douleur = 0	> 37° sous Tt	FV : cell.profondes > 90 %	Prise de poids (8 kg en 2 mois)	Fav.
Récidive des ménorr.				R.N
Aménorrhée	> 37° sous Tt	FV : cell.profondes > 90 %	Douleur pelv. voix rauque Prise de poids (7 kg) HTA crampes musc +bourdonnements	recul : 3 mois

BILAN AVANT TRAITEMENT					
N°Obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITEMENT
		Signes Fonct.	Examen		
38 Simone Go... 37 ans	I°R : 14 ans ½ (28/5 R)A+ C=0 (D = 0 I° pare Infection génitale	Début : 1960 Androgènes Méno-métrorragies Amaigrissement	Corps : gros dur Col : ectropion	BE : E.Lut. HSG : hyperplasie endométriose Colposcopie: ectopie FV : Foll.N Dosages : stéroïdes N	NOREO 10 mg 19.3 au 15.5.61 66 j. MO 5 mg 15 j 2 mg 45 j 4.6.61 → vue au 20° jour Tt
39 Charlotte Mo... 37 ans		Début : 1955 (28/15 R) A+++ C=0 (D = ++	Corps : irrégulier Col : N	HSG : enco-ches du fond dilatations intra-cavitaires	NOREO 10mg 7.10 au 25.11.61 39 j MO 5 mg 25.11 au 6.12.61 10 j.

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes Fonct.	C.T.	Laboratoire	Incidents	Résultats
Métrorragies ++ après 1 mois de Tt		Colposcopie : extension ectopie FV: persistance de cell.superf.		Fav.
Aménorrhée		FV : persistance de cell. superf.		Aménorrhée sous Tt
Métrorragies ++ après 1 mois de Tt	= 37°		vomissements	Echec (2 Tt continus)
Métrorragies +++				Hystérectomie: aucune lésion anatomo-pathologique.

TABLEAU III - MALADES TRAITEES PAR LE NORETHYNODREL

N°Obs. nom âge	BILAN AVANT TRAITEMENT				TRAITEMENT
	Antécédents	Clinique		Laboratoire	
		Signes Fonct.	Examen		
40 Georgette Ro... 43 ans	I°R : 13 ans (24/7 R)A++ C =0 (D = 0 V° pare 1 Avt.spontané Greffe osseuse scoliose	Début:1951 (21/3+4 R)A+ puis R (. +++)D les der (niers j.)post-mens.	Corps : gros dur Col : ectopie Douleur au TV.	BE : E.Foll. Lut FV : Foll.N	5 mg/24 h 1.2 28.5.60 87 j.
41 Berthe Di... 47 ans	L°R : 13 ans (28/4 R)A+ C=0 (D = 0 XII° pare Pyosalpinx	Début : 1959 Ménométrorragies amaigrissement	Corps : gros Col : gros ectopie kystes de Naboth Douleur au TV HTA : 16/12	BE : E.Lut. HSG : Hyperplasie Colposcopie : Colpite Remaniement cic.ancien FV : inflammation	5 mg/24 h avril-août 60 130 j.

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes Fonct.	C.T.	Laboratoire	Inconvénients	Résultats
Métrorragies ++ Règles sous Tt.		BE : 15e j. du Tt. E.Foll. moyen 40e j. du Tt (Chorion déciduifor-)me (tubes inertes FV :Foll > N en permanence	vomissements au début cèdent rapidement	Echec (Tt continu) Hystérectomie (endomet.) divert.
Métrorragies sous traitement ++ 11.5 à 23.6.60 Hémorragie à l'arrêt 10.9 à 17.9.60		BE : (Hémorragie) E.Foll. FV : pendant Tt: cycle N après Tt : Foll. > N	Poids + 5 kg (reprise du poids N)	Echec (Tt continu) →cure de MO

BILAN AVANT TRAITEMENT					
N°Obs. nom âge	Antécédents	Clinique		Laboratoire	TRAITEMENT
		Signes Fonct.	Examen		
42 M.Jeanne Ga.. 48 ans	I°R : 17 ans (irrég./5 R)A+++ C=0 (D = 0 I° pare 4 Avt volontaires	Début : 1960 Tt hormonal Métrorragies après aménorrhées Asthénies	Corps gros Col : N Douleur au TV Hypertrichose	BE: E.Foll.Lut. HSG (hyperplasie - micro-diverticulose Colposcopie : col N FV : Foll > N	5 mg/24 h 21.7 au 29.11.61 131 j. 10 mg/24 h 30.11.61 au 27.1.62 59 j.
43 Marie Van CO.. 47 ans		Début : 1959 Tt.hormonal (28/8 R)A+++ C+ (D+	Corps) Col (N		20 mg/24 h 10 j 15 mg/24 h 10 j 10 mg/24 h 80 j oct.61 à janv.62

BILAN APRES TRAITEMENT

Signes Fonct.	C.T.	Laboratoire	Inconvénients	Résultats
Métrorragies minimes	T > 37° chute avec M	FV : cell.superf.++		Exc. Aménorrhée recul : 3 mois
Amenorrhée Douleurs : 0	T > 37° en plateau Chute après 24 h sans Tt		Etat nauséeux au début Poids + 2 kg	
Aménorrhée Douleur = 0				Fav. Aménorrhée en cours de Tt

CONCLUSIONS

-:-

Il nous a été donné d'expérimenter deux des nouveaux progestatifs de synthèse, actifs par voie orale ou oro-mucosale : la METHYLOESTRENOLONE et le NORETHYNODREL.

Notre expérience a porté sur le traitement des méno-métrorragies fonctionnelles de la période pré-ménopausique. Il est bien entendu que le caractère "fonctionnel" a été préalablement établi de façon formelle par l'élimination certaine de toute lésion organique notamment néoplasique.

La cédation des phénomènes hémorragiques imputables au déficit lutéal et à l'action prolongée et isolée des oestrogènes sur un récepteur utérin perturbé, a été obtenue dans la majorité des cas (67,5 p.cent).

Suivant l'état physiologique de nos malades, avant tout traitement, nous avons abouti, après thérapeutique progestative continue :

- soit à l'obtention d'une ménopause confirmée, généralement dépourvue des troubles qui accompagnent la ménopause spontanée ;

- soit à la reprise de cycles normaux dont nous continuons, d'ailleurs à surveiller l'évolution.

Nous avons administré les progestatifs de

façon continue chez la plupart de nos patientes et ceci pour deux raisons :

- d'une part nous pensons obtenir ainsi un effet plus complet tant endométrial que général ;

- d'autre part il nous a paru inopportun et inutile de donner volontairement, par un traitement discontinu, l'illusion de la jeunesse sous la forme d'écoulements sanguins périodiques, à des femmes destinées à voir cesser tout phénomène cyclique à brève échéance.

Ainsi nous avons atteint notre but primordial : éviter le recours à la chirurgie mutilatrice pour un trouble purement fonctionnel et forcément éphémère.

Les troubles qui nous ont parfois gênés au cours de nos essais thérapeutiques sont, nous en sommes certains, appelés à disparaître. Nous ne sommes qu'au début d'une nouvelle lignée de corps de synthèse et l'avenir nous apportera d'autres agents médicamenteux dont l'efficacité progestative ne fera que croître alors que les effets secondaires nocifs seront peu à peu éliminés.

Il n'en reste pas moins pour l'heure présente une arme efficace pour lutter contre les hémorragies génitales fonctionnelles et préserver nos malades des risques et des inconvénients de l'hystérectomie.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : FUNCK-BRENTANO

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

I - ANDREWS M.C., ANDREWS W.C. & STRAUSS A.F.
Effects of progestin-induced pseudo-pregnancy on endometriosis : clinical and microscopic studies.
Am. J. Obst. Gyn. 78.-n°4.-1959 -p.776

2 - BEGNI-CALVET D.
Deux propriétés de la méthyloestrènolone (17α-méthyl-19-nortestostérone) Son efficacité dans le traitement de la dysménorrhée et son action anabolisante.
Gynec.Prat. (Paris) - 10 - n°4 - 1959 p.261-272

3 - BERNARD I.
Sur les norstéroïdes progestatifs.
Soc. Franç. Gynec. Obstet. Filiale bordelaise - Séance du 16-3-60 - in: bulletin Féd. Soc. Gyn. Obst. de langue française - 12 - n°5 - 1960 - p.573

4 - BERNARD I. et ODANO M.
L'action oestro-progestative du 17-éthinyl-5(10)-oestrènolone (noréthynodrel) dans les hémorragies fonctionnelles.
Soc. d'Endocrinologie - Bordeaux 8-5-60 - in : Ann. d'Endocr. 21 - n°4 1960 -p.513-521

5 - BERNARD I., ODANO M. et VACHER de LAPOUGE M.P.
Etude chimique et clinique comparative de la progestérone retard et des norstéroïdes à action progestative.
C.R. Soc. Franç. Gyn. Obst. - n°4 - 1960

6 - BISHOP P.M.F. & CABRAL de ALMEDA J.C.
Treatment of functional menstrual disorders with norethisterone.
Brit. Med. J. - 5179 - 9-4-60 - p.1103-1105

7 - BLASIUS R.
Untersuchungen über die Abhängigkeit von androgener Wirkung und protein-aufbauendem Effekt der Steroid-Hormone auf die contractilen Miskel-proteine des Herzens.
Klin. Wschr. 35 - n°6 - 1957-p.308-310

8 - BONGIOVANNI A.M. and MAC PADDEN A.J.
Steroids during pregnancy and possible fetal consequences.
Fertil. & Steril. - II - n°2 - 1960 p.181-186

9 - BRET A.J. et LEGROS R.
La diverticulose utérine.
Rev. Franç. Gynec. Obstet. - 55 - n°5 - 1960 - p.327-344

10- BRICAIRE H., GILBERT-DREYFUS, JOSEPH R. KLOTZ H.P., MERCADIER M. et NETTER A.
Le traitement hormonal de la ménopause. Confrontations thérapeutiques de l'Hôpital Necker.
in : Presse Méd. - 66 - n°25 - 1958 - p.569-571

11 - CHALMERS J.A.
The clinical uses of the 19-norsteroids in gynaecology.
Proc. of the Roy.Soc. of Med.-52 - nº7 - 1959 - p.516-518

12 - XVIIIe Congrès de la Société Française de Gynécologie - Nice 1956 - (nombreux auteurs)-
Masson édit. Paris 1956

13 - CROSSON J.W.
New synthetic steroid progestins.
Fertil. & Steril.-10 - nº4 - 1959 - p.361-373

14 - DJERASSI C., MIRAMONTES L., ROSENKRANZ G. and SONDHEIMER F.
J. Amer. Chem. Soc.-76 - 1954 - p.4092

15 - DRILL V.A. and SAUNDERS F.
Biological activity of norethynodrel
SEARLE RESEARCH LABORATORIES (Chicago) -
Proc. of a Symp. on 19-nor progestational steroids - 23-1-1957 - p.5-13

16 - DUPERROY G.
Les quatre types d'artères spiralées de l'endomètre.
Bruxelles Med.-35 - nº49 - 1955 - p.2443-2446

17 - EDGREN R.A.
The uterine growth-stimulating activities of 17α -17 hydroxy-5(10) estren 3 one (norethynodrel) and 17α ethynyl-19-nortestosterone.
Endocrinology 62 - nº4 - 1958 - p.689-693

18 - EPSTEIN J.A., KUPPERMAN H.S. and CUTLER A.
Comparative pharmacological and clinical activity of 19-nortestosterone and 17-Hydroxy-progesterone derivatives in man.
Ann. N.Y. Acad. Sci.-71 - n°5 -1958 p.560-571

19 - FANARD A.E.G. et GHILAIN A.
Etude clinique comparative de la méthyl oestrénolone et de la progestérone administrées par voie parentérale.
Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Obstet.- 26 - n°5 - 1956- p.709-720

20 - FERIN J.
A new substance with progestational activity. Comparative assays in ovariectomized women. Clinical results.
Acta Endocr.-22-n°4 -1956 - p.303-317

21 - FERIN J.
Découverte d'un stéroïde progestogène très actif chez la femme.
Ann. d'Endocr.-17 - n°2 - 1956 -p.261-267

22 - FERIN J.
La méthyloestrenolone, nouvelle substance progestogène.
Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Obstet. 26 - n°5 - 1956 - p.702-708

23 - FERIN J.
La méthyloestrenolone, nouveau stéroïde progestogène. "Considérations sur quelques thérapeutiques hormonales".
Ann. Med. Chirurg. du Centre -14 - n°2 -1957 -p.65-73

24 - FERIN J.
La méthyloestrenolone (normethandrolone) nouvelle substance progestogène, active par voie perlinguale.
Geb. und Frauenheilk.-17 - n°1 - 1957 - p.10-24

25 - FERIN J.
Effets de la méthyloestrenolone sur la croissance staturale.
Ann. d'Endocr.-19 - n°3 - 1958 - p.568-571

26 - FERIN J., BONTE J. et VASSILOPOULOS J.
Vitesse d'apparition des premiers critères endométriaux de l'action progestinique chez la femme ovariectomisée.
Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Obstet.-25 - 1955 - p.265-271

27 - FERIN J. et VANEK R.
Effets de la méthyloestrenolone sur la stéroïdogenèse de la femme non enceinte.
Ann. d'Endocr.-19 - n°3 - 1958 - p.545-567

28 - FLUHMANN C.F.
Traitement des troubles menstruels.
Saunders, édit. Philadelphie 1956

29 - FOSS G.L.
Clinical experience with norethisterone acetate.
Brit. Med. J.-5207 - 22-10-1960 - p.1187-1191

30 - FURMAN R.H.
Comparison of the effects of oral methyl-testosterone, 19-nor-testosterone and 17-methyl-19-nor-testosterone on serum lipids and lipoproteins.
J. Lab. Clin. Med.-48 - n°5 - 1956 - p.808-809

31 - GARCIA C.R., PINCUS G. et ROCK J.
Effects of three 19-nord-steroids on human ovulation and menstruation.
Am. J. Obst. Gyn.-75, n°1 - 1958 - p.82-97

32 - GOLD J.J.
Clinical experiences effect with Enovid
SEARLE RESEARCH LABORATORIES (Chicago)
Proc. of a Symp. on 19-nor progestational steroids - 23-1-1957 - p.97-104

33 - GRASSET J. et GAUTHIER R.
Essais thérapeutiques de deux 19-norstéroïdes : noréthindrolone et norethinodrel.
Presse Méd.-70 - n°1 - 1962 - p.9-13

34 - GREENBLATT R.B.
The progestational activity of 17α-ethynyl-19-nortestosterone.
J. Clin. Endocr. Metab.-16 - n°7 - 1956 - p.869-875

35 - HARRIS G.W.
Central nervous control of gonadotrophic and thyreotrophic secretion.
1er Congrès Inter. d'Endocrinologie.
Copenhague 1960 - Symposium - Lectures p.15

36 - HELLER C.G.
Effect of Enovid and 17-ethynyl-19-nortestosterone on daily urinary gonadotrophin and estrogen excretion and on premenstrual tension and other menstrual disorders.
SEARLE RESEARCH LABORATORIES (Chicago)
Proc. of a Symp. on 19-nor progestational steroids - 23-1-1957 p.97-104

37 - HELLER C.G., LAIDLAW W.M., HARVEY H.T. and NELSON W.O.
Effects of progestational compounds on the reproductive processes of the human male.
Ann. N.Y. Acad. Sci.- 71 - n°5 - 1958 p.649-664

38 - HERTZ R., TULLNER W. and RAFFELT E.
Progestational activity of orally administered 17α-ethynyl-19-nortestosterone.
Endocrinology - 54 - n°2 - 1954 p.228-230

39 - HERTZ R., WAITE J.H. and THOMAS L.B.
Progestational effectiveness of 19-nor-ethynyl-testosterone by oral route in women.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) - 91 - n°3 - 1956 - p.418-420

40 - HILBERT J.
La cortisone en obstétrique et en gynécologie.
Thèse Paris 1956, p.77-86

41 - HOLMSTRONG E.G.
Summary of a clinical experience with Enovid.
SEARLE RESEARCH LABORATORIES (Chicago)
Proc. of A Symp. on 19 nor progestational steroids - 23-1-1957 - p.71-77

42 - JONES H.W. and WILKINS L.
The genital anomaly associated with prenatal exposure to progestogens.
Fertil. & Steril. 11 - n°2 - 1960 - p.148-156

43 - KAISER R.
Ueber die progestative Wirkung von 19-nortestosteron-verbindungen bei

oraler Verabreichung.
Geb. und Frauenheilk. 17 - n°1 - 1957 - p.24-37

44 - KISTNER R.W.
The use of newer progestins in the treatment of endometriosis.
Am. J. Obst. Gynec. 75 - n°2 - 1958 p.264-278

45 - KISTNER R.W.
The treatment of endometriosis by inducing pseudopregnancy with ovarian hormones ; 58 cases.
Fertil. & Steril. 10 - n°6 - 1959 p.539-556

46 - KNORR K.
Bisherige Erfahrungen bei der oralen Anwendung von Derivativen des Nortestosterons.
Geb. und Frauenheilk.- 17 - n°7 - 1957 p.654

47 - KOTSALO A.K.
Methyloestrenolon en ny steroid med progestativ verkan ; kliniska erfaren heter.
Methyloestrenolon, a new steroid with progestational activity ; clinical experience.
Nord Med. 58 - n°46 - 1957 - p.1813-1815

48 - KUPPERMAN H.S. and EPSTEIN J.A.
Gonadotrophic-inhibiting and uterotrophic effects of Enovid.
SEARLE RESEARCH LABORATORIES (Chicago)
Proc. of a Symp. on 19 nor progestational steroids - 23-1-1957 p.32-45

49 - LANDAU R.L., LUGIBIHL K. and DIMICK D.F.
Metabolic effects in man of steroids with progestational activity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 71 - n°5 - 1958 p.588-598

50 - Le DALL
Le syndrome d'hyperluteinisation massive des deux ovaires par injection intempestive d'hormones gonadotropes.
Thèse Paris 1957

51 - LUTWAK-MANN C. and ADAMS C.E.
The effect of methyloestrenolone on endometrial carbonis anhydrase and its ability to maintain pregnancy in castrated rabbit.
Acta Endocr. 25 n°4 1957 p.405-411

52 - MAC GINTY D.A. and DJERASSI C.
Some chemical and biological properties of certain progestogens : 19-nor-17α-ethynyl-testosterone.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 71 - n°5 - 1958 p.500-515

53 - MACGREGOR T.N.
The treatment of dysfunctional uterine bleeding.
Brit. J. of Clin. Pract. 14 - n°11 - 1960 - p.853-858

54 - MAROUDIS D.
Recherches expérimentales sur les facteurs provoquant l'hyperplasie glandulaire de l'endomètre.
Gynec. et Obstet. 60 n°4 1961 p.429-442

55 - MATHIEU J. et VILLEDIEU P.
Traitement de l'endométriose par les progestatifs de synthèse. A propos d'un cas traité par le norethynodrel.

Soc. Franç. Gynec. Obstet. Filiale lyonnaise - Séance du 7-11-60
in : Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. de langue française - 12 -n°5 - 1960-p.600

56 - MIYAKE T. and PINCUS G.
Progestational activity of certain 19-nor-steroids and progestérone derivatives.
Endocrinology - 63 - n°6 - 1958 - p.816-824

57 - MORICARD F.
Hormonologie sexuelle humaine.
Masson, éd. Paris 1943

58 - NETTER A.
Gynécologie.
Flammarion, édit. Paris 1951

59 - NETTER A.
Sur l'activité progestoïde et métabolique de certains dérivés norstéroïdes.
Ann. d'Endocr. 21 - n°4 - 1960 - p.522-524

60 - NETTER A., LAMBERT A., et LUMBROSO P.
Effets progestatifs de la méthyloestrènolone.
C.R. Soc. Franç. Gyn. Obst.-n°9 - 1957

61 - NETTER A., LAMBERT A., YANEVA H. et de LESTRADE
Physiopathologie et traitement de la ménopause.
Sem. Hôp. Paris 33 - n°63 - 1957 - p.3695-3706

62 - OBER K.C.
Die Anwendung der Sexualhormone in der Gynäkologie.
Geb. und Frauenheilk.-17 - n°7 - 1957 - p.610-627

63 - OVERBEEK G.A. et de VISSER J.
Recherches pharmacologiques avec la méthyloestrènolone.
Ann. d'Endocr. 17 - n°2 - 1956 - p.268-269

64 - OVERBEEK G.A. et de VISSER J.
A new substance with progestational activity.
II - Pharmacological properties.
Acta Endocr.- 22 - n°4 - 1956 p.318-329

65 - PALLOS (von) K. et TREITE P.
Pathologie des hémorragies utérines fonctionnelles de l'âge climatérique et post-climatérique.
Zschr. Geburts. Gyn.- 122 - 1931 - p.28-69

66 - PETERS J.H., RANDAL A.H., MENDELOFF J., PEACER-COBERLY J.C. and HURLEY M.B.
Jaundice during administration of methyloestrenolone.
J. Clin. Endocr. Metab.- 18 - n°1 - 1958 - p.114-115

67 - PINCUS G.
Long term administration of Enovid to human subjects.
SEARLE RESEARCH LABORATORIES (Chicago)
Proc. of a Symp. on 19 nor progestational steroids - 23-1-1957 p.105-119

68 - PINCUS G., CHANG M.C., HAFEZ E.S., ZARROW M.X. and MERRIL A.
Effects of certain 19-nor steroids on reproductive processes in animals.
Science 124 - n°3227 - 1956-p.890-891

69 - PINCUS G., CHANG M.C., ZARROW M.X., HAFEZ E.S. and MERRIL A.
Studies of the biological activity of

certain 19-nor -steroids in female animals.
Endocrinology - 59 - n°6 - 1956 - p.695-707

70 - PINCUS G., ROCK J. and GARCIA C.R.
Effects of certain 19-nor-steroids upon reproductive process.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 71 - n°5 - 1958 - p.677-690

71 - Publication des Colloques sur la Fonction lutéale (nombreux auteurs).
La fonction lutéale, biologie, exploration fonctionnelle et pathologie.
Masson édit. Paris 1954

72 - PUNDEL J.
Les frottis vaginaux endocriniens.
Masson, édit. Paris 1952

73 - RAKOFF A.E.
New steroids compounds with progestational activity - Introduction
Ann. N.Y. Acad. Sci. 71 - n°5 - 1958 - p.484-485

74 - RAKOFF A.E.
Summary
Ann. N.Y. Acad. Sci. 71 - n°5 - 1958 p.800-805

75 - REERINK E.H., SCHOLER H.F., WESTERHOF P., QUERIDO A., KASSENAAR A.A. DICZFALUSY E., TILLINGER K.C.
A new clas of homonally active steroids.
Nature-186 - 9 april 1960 - p.168-169

76 - ROBEY M. et PIAUX G.
Hémorragies utérines fonctionnelles (bibliographie)
Encyclopédie Med.Chirug. Gynécologie tome I - mise à jour 1959

77 - ROBEY M., PIAUX G. et DUFLOUX C.
Etude expérimentale des progestatifs retard de synthèse.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. de langue française. II - n°4 bis - 1959 - p.444-449

78 - ROBIN J.
Les méno-métrorragies fonctionnelles et leur traitement par un nor-stéroïde.
Thèse Bordeaux 1960

79 - ROCK J., PINCUS G. and GARCIA C.R.
Recent progess in hormone research.
Academic Press. New York 1957
vol.XIII - p.323

80 - ROCK J., PINCUS G. and GARCIA C.R.
Effects of certain 19 nor-steroids on the normal human menstrual cycle
Science 124 - n°3227 - 1956-p.891-893

81 - ROCK J., GARCIA C.R. and PINCUS G.
Use of some progestational 19 nor-steroid in gynecology.
Am. J. Obst. Gynec.-79 - n°4 -1960 p.758-767

82 - ROLLAND M.
The value of new progestational steroids in infertility.
SEARLE RESEARCH LABORATORIES (Chicago)
Proc. of a Symp. on 19 nor progestational steroids - 23-1-1957 p.57-60

83 - ROLLAND M.
Effect of norethynodrel on the human endometrium.
Ann. N.Y. Acad. Sci.-71 - n°5 - 1958 - p.638-648

84 - SAUNDERS F.J., COLTON F.B. and DRILL V.A.
Progesterone-like activity of a series of 19-nortestosterone.
Proc. Soc. Expl. Biol. (N.Y.)
94- n°4 - 1957 - p.717-720

85 - SAUNDERS F.J. and DRILL V.A.
Some biological activities of 17-ethynyl and 17-alkyl derivatives of 17-hydroxy-oestrenones.
Ann. N.Y. Acad. Sci.-71 - n°5 - 1958 - p.516-531

86 - SAUNDERS F.J., EDGREN R.A. and DRILL V.A.
On the progestational activity of 17α-ethynyl-17-hydroxy-5 (10) estren-3 one (norethynodrel).
Endocrinology-60-n°6 - 1957 - p.804-805

87 - SCHRODER R.
Hyperplasie de l'endomètre et fonction génitale.
Am. J. Obst. Gyn.-68,-n°1 - 1954 - p.294-309

88 - SCHWARTZ O.H. et SHERMAN A.L.
Hyperplasie de l'endomètre ; ses rapports avec l'hypertrophie et l'hyperplasie des vaisseaux utérins.
Am. J. Obst. Gyn.-59 - n°6 - 1950 - p.1330-1345

89 - SEELEN J.C.
Complications during administration of methyloestrenolone.
J. Clin. Endocr. Metab.-18 - n°10 - 1958 - p.1137-1138

90 - SHAH P.N., LONG M.E. and SOUTHAM (A.L.)
Histological reactions in the human endometrium following administration of 17-ethynyl oestrenolone.
Ann.N.Y.Acad.Sci.71-n°5-1958-p.617-627

91 - SOUTHAM A.L.
Effects of Enovid in amenorrhea and menometrorrhagia.
SEARLE RESEARCH LABORATORIES (Chicago)
Proc. of a Symp. on 19 nor progestational steroids - 23-1-1957 - p.46-50

92 - SOUTHAM A.L.
A comparative study of the effect of the progestational agents in human menstrual abnormalities.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 71 - n°5 - 1958 p.666-676

93 - STAEMMLER H.J. and LAURITZEN C.
Ueber zwei neue Steroid-Hormone mit starken, oral wirksamen Progesterone-ännlichen Effect.
Med. Klinik - 51 - 21 déc. 1956 p.2167-2170 und 2173-2174

94 - SWYER J.I. et PHIL D.
Les substances progestatives et leur utilisation clinique.
Gynec. Prat. (Paris) - 10 - n°5 - 1959 - p.303-314

95 - TYLER E.T. and OLSON H.J.
Clinical use of Nor-progestational steroids in fertility.
An. N.Y. Acad. Sci. 71 - n°5-1958 - p.704-769

96 - VACHER de LAPOUGE G.
Etude des norstéroïdes et de leur action progestative.
Thèse Bordeaux 1960

97 - VARANGOT J.
Hormonothérapie gynecologique.
Masson, édit. Paris 1942

98 - VILLAR J., BIRBIS et BERNARD I.
Tests d'ovulation et dysovulations-
Applications des norstéroïdes progestatifs.
Gazette Méd. de France 68 - n°18 -
1961 - p.1989-1994

99 - VILLEDIEU P. et MATHIEU J.
La thérapeutique par le norethynodrel en gynécologie.
Rev. Franç. Gynec. Obst. 56 - n°7-8 -
1961 - p.501-533

100 - VOKAER R.
Acquisitions récentes en thérapeutique hormonale.
Rev. Franç. Gynec. Obstet. 55-n°9-10
1960 - p.559-581

101 - WALL J.A. et JACOBS W.M.
Hémorragies utérines fonctionnelles à l'âge de la ménopause et de la préménopause.
Am. J. Obst. Gyn 73 - n°5 -1957-
p.985-991

102 - WEINBERG C.H.
Clinical reponse in dysmenorrhea and other metropathies.
SEARLE RESEARCH LABORATORIES (Chicago)
Proc. of a Symp. on 19 nor progestational steroids - 23-1-1957 p.67-70

103 - WILLEMSEN H.
De klinische warrde van methyloestrenolon en allyloestrenol bij menstruatiestoornissen en bedreigde zwangerschap.
Thèse - Groningue - 1960

106 - WINTER (de), M.S. SIEGMAN C.M. and SZPILFOGEL S.A.
Chem. & Lab. 1959 - p.905

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercie de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire audessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-